UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1940-1941 N° 273

Nouvelle Technique de Microdosage des Soufres Urinaires et Applications

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

le Mai 1941

9 MAI 1941

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

(MENTION PHARMACIE)

PAR

FAKHRY HABIB GIRGIS

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

M. C. LAPP, Professeur, *Président*

Mme S. LALLEMAND, Agrégée } *Juges*

M. P. CORDIER, Professeur }

IMPRIMERIES PAUL VALLIER

CLERMONT-FERRAND

1941

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1940-1941 N° 273

Nouvelle Technique de Microdosage des Soufres Urinaires et Applications

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

le Mai 1941

9 MAI 1941

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

(MENTION PHARMACIE)

PAR

FAKHRY HABIB GIRGIS

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

M. C. LAPP, Professeur, *Président*

Mme S. LALLEMAND, Agrégée } *Juges*

M. P. CORDIER, Professeur }

IMPRIMERIES PAUL VALLIER

CLERMONT-FERRAND

1941

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✿, C. ❁
VOLMAR, *Assesseur*, I. ✿
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ⁂, , ✿.

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

PROFESSEURS

MM. A. SARTORY, C. ✻, I. ✿, C. ❁	Bactériologie.
LAVIALLE, ✻, I. ✿, ❁	Botanique.
VOLMAR, I. ✿	Chimie organique.
GUILLAUME, ✻, ⁂, I. ✿, ❁	Pharmacie galénique.
LAPP, I. ✿	Chimie analytique.
CORDIER, ✿	Pharmacie chimique.
R. SARTORY, ✻, ❁	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M. DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM. A. SARTORY	Hygiène.
LAVIALLE	Hydrologie.
VOLMAR	Chimie minérale.
GUILLAUME	Zoologie.
LAPP	Physique.
PRÉLOT	Législation et Déontologie.
CORDIER	Chimie biologique.
R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. COLLARD, ⁂, I. ✿	Chimie pharmaceutique.
Me LALLEMAND, ✿	Chimie et Physique.
LEDOUX	Bactériologie et Parasitologie.
JÆGER	Histoire Naturelle.

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

ECOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PROFESSEURS DE PHARMACIE

DIRECTEUR :

M. J. CASTAIGNE, C. ✻, I. ✾ ..... Membre associé national de l'Académie de Médecine.

PROFESSEURS :

MM.	L. BERT, I. ✾	Chimie biologique.
Mme	L. BLANQUET, ✻, I. ✾	Physique.
MM.	P. FEBVRE, ✾	Pharmacie galénique.
	J.-B. FOURNIER, I. ✾	Matière médicale.
	M. D. GAUTHIER, I. ✾	Chimie.
	M. LEVADOUX, O. ✻, I. ✾	Hydrologie.
	P. MORNAC, I. ✾	Bactériologie et hygiène.
	R. VAURS, ✾	Histoire naturelle. Parasitologie.

PROFESSEUR SUPPLÉANT

M. G. DASTUGUE ..... Physiologie.

SECRÉTAIRE

M. G. CUVIER, I. ✾.

A MON PÈRE

Reconnaissance et affection filiale qui dépasse toutes mes paroles.

Je lui dédie ce travail.

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma profonde gratitude et de ma grande affection.

A MES SŒURS ET MES FRÈRES

Témoignage de mon affection.

A TOUS MES AMIS

En gage de ma reconnaissance d'une amitié profonde et durable.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LAPP,

PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE TOXICOLOGIE
DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE SRASBOURG
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de vive admiration et de respectueuse gratitude.

A MES JUGES :

MADAME LALLEMAND,

CHEF DE TRAVAUX, AGRÉGÉE ÈS-SCIENCES NATURELLES

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORDIER,

PROFESSEUR DE PHARMACIE CHIMIQUE

J'exprime mes plus vifs remerciements pour le grand honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être membre de mon jury de soutenance de thèse.

AVANT-PROPOS

Avant d'entrer dans l'exposé de ce travail, qu'il nous soit permis d'exprimer à M. le Professeur Ch. Lapp, toute notre gratitude et notre reconnaissance. Il a su driger notre travail avec sa bienveillance et sa sollicitude coutumières et nous a toujours prodigué les conseils les plus éclairés.

Nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance à Madame Lallemand et M. le Professeur Cordier qui ont bien voulu s'intéresser à notre modeste étude et qui nous ont fait l'honneur de vouloir bien siéger dans notre jury de thèse.

Nous ne voudrions pas oublier M. Hasselmann, assistant du Laboratoire de Chimie analytique auprès duquel nous trouvâmes toujours l'accueil le plus sincère.

Au moment de terminer nos études, c'est pour nous un agréable devoir de présenter nos remerciements à tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg pour l'enseignement précieux qu'il nous ont donné. Nous leur associons également les Maîtres de l'Ecole de Pharmacie de Clermont-Ferrand auprès desquels nous avons toujours trouvé l'accueil le plus aimable.

Nous remercions infiniment nos camarades français et en particulier strasbourgeois et clermontois pour l'amitié et les témoignages de fraternité qui nous ont unis sur cette terre de France infiniment hospitalière. Soyez certains, mes chers amis, que nous ferons tous ce qui est en notre pourvoir pour sceller davantage les liens séculaires qui unissent l'Egypte et la France.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0070

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses techniques que les expérimentateurs s'ingénient tous les jours, soit à mettre sur pied, soit à perfectionner dans le but de pousser plus loin les investigations touchant la physiologie, la chimie biologique, il semble qu'il n'y en ait point de plus classique, de plus sûre et de mieux étudiée que le dosage des sulfates. Il intéresse vivement à la fois les physiologistes, les médecins et les pharmaciens.

Intérêts chimiques.

a) Cas des Sulfates. — Les sulfates sont diminués dans la paralysie agitante. On note également une diminution dans la chorée et le délirium tremens, affections dans lesquelles il y a une grande dépense musculaire.

b) Cas des sulfates sulfo-conjugués. — Le taux normal est de 0,10 gr. par 24 heures, il augmente dans toutes les affections où il y a exagération des fermentations microbiennes intestinales, quand l'organisme est le siège de suppuration abondante, et enfin par l'injection de certains médicaments à fonction phénol. On note également une augmentation chez les épileptiques et les sitophobes.

c) Cas du soufre neutre. — La proportion du soufre neutre augmente d'une manière notable dans l'ictère, la pneumonie et la cystinurie.

Dans la plupart des cas, les variations du soufre urinaire laissent supposer une variation de la quantité d'urée.

Pour des cas pathologiques, ictère, pneumonie, le soufre non oxydé atteint et dépasse la dose normale du soufre minéral des sulfates qui est de 2 pour 1000 environ.

Résultats connus.

Le $SO^4\ H^2$ urinaire provient presque exclusivement de l'oxydation du soufre des matières albuminoïdes ; aussi ses variations journalières sont-elles parallèles à celle de l'azote urinaire. D'après Ludozto, en effet, les sulfates sont diminués dans la paralysie agitante, tandis que l'urée, bien qu'accrue par rapport à l'azote total, reste normale.

Des substances aromatiques comme le phénol, le scatol, l'indol sont peu toxiques. Cependant neutralisées par le foie sous forme de sulfo-conjugaison, elles se transforment en sulfodérivés dans les urines, l'indol se trouve sous forme d'indoxylsulfate.

But du travail.

La question du dosage du soufre urinaire est importante et délicate. Mais en réalité, si l'on met à part les techniques pondérales précises, mais extrêmement longues, il n'existe pas de technique rapide permettant de faire des mesures dont la précision atteint quelques pour cent et portant sur des quantités très faibles de l'ordre du milligramme, ou même d'une fraction de milligramme.

Notre méthode devait donc se prêter à des mesures systématiques, être rapide et sûre. En elle-même et contrairement à tous les dosages d'ordre chimique, la méthode néphélémétrique présente la grande qualité d'être rapide. En effet, une fois le louche de sulfate de baryum formé, il suffit d'apprécier l'absorption produite par le louche sur un faisceau lumineux d'intensité constante au moyen d'une cellule photo-électrique. Il fallait aussi ne pas trop sacrifier à la rapidité et négliger ainsi la sûreté des résultats ; nous nous sommes alors attachés à supprimer les causes d'erreur provenant de l'appareil lui-même, ainsi que celles dues au précipité de sulfate de baryum, dont il fallait éviter une sédimentation trop rapide, et auquel il fallait conserver une texture constante. La résolution de tous ces problèmes nous a ainsi permis d'effectuer des dosages nombreux (ils peuvent être multipliés sans difficultés jusqu'à 100 par jour), et relativement très exacts. Nous avons profité des avantages que présentait notre méthode pour étudier en détail l'élimination du soufre urinaire pendant 24 heures. Nous avons de même examiné l'influence qu'auraient pu avoir sur nos mesures, la présence en quantité exagérée de certains constituants normaux et anormaux de l'urine. Nous avons envisagé d'étudier l'élimination soufrée dans certains cas pathologiques, mais l'ampleur du sujet et le manque de temps ne nous ont pas permis de multiplier ces essais pleins d'avenir.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES GÉNÉRALES DE DOSAGE DE L'ACIDE SULFURIQUE

MÉTHODE PONDÉRALE

D'après MOREL (1) l'acide sulfurique se trouve sous deux états :

L'acide des sulfates métalliques ordinaires ou soufre complètement oxydé et celui qui est combiné aux corps aromatiques ou soufre incomplètement oxydé.

Nous avons à nous occuper des problèmes suivants :

1. — *Dosage du soufre total :*

On dessèche l'échantillon d'urine dans une capsule de porcelaine sur le feu d'une lampe à alcool pur, car la combustion des gaz d'éclairage dégagerait de l'acide sulfurique. On additionne ensuite le résidu de poudre nitratée, on fait fondre le tout en remuant avec un fil de platine jusqu'à éclaircissement.

Cette méthode de minéralisation est excellente ; elle a fait depuis longtemps ses preuves, car elle est rapide et très facile à exécuter.

Voici la formule de la poudre nitratée employée :

Nitrate de K pulvérisé	8 grammes.
Carbonate de K pur et anhydre....	1 —
Carbonate de Na pur et anhydre....	1 —

On laisse refroidir, puis on dissout la masse fondue dans l'eau bouillante en laissant le résidu restant qui est formé par le CO^3Fe. On centrifuge ; on acidule par HCl ajouté goutte à goutte pour chasser le gaz carbonique et on centrifuge à nouveau ; on décante le liquide

clair dans un deuxième tube à centrifuger et on lui ajoute les eaux de lavage du premier tube. On place ce tube à centrifuger sur un support dans un vase plein d'eau. On chauffe celle-ci à l'ébullition, on ajoute goutte à goutte une solution de $BaCl^2$ à 20 % jusqu'à excès ; on s'assure que quelques gouttes de réactif ne produisent plus aucun trouble dans la liqueur ; on continue à chauffer ; on laisse refroidir ; on centrifuge ; on essaie si une goutte de solution de $BaCl^2$ ne précipite plus ; on décante ; on lave à l'eau distillée jusqu'à ce que celle-ci ne produise plus de louche avec NO^3Ag ; on centrifuge une dernière fois, on sèche à l'étuve à 105° jusqu'à poids constant et l'on pèse : calcul, le poids de $SO^4Ba \times 0{,}13734$, correspond au soufre total.

2. — *Dosage des sulfates minéraux :*

On soumet à la dialyse le liquide aqueux provenant de l'échantillon ; dans le liquide qui a traversé la membrane ou l'urine qui n'a pas besoin d'être dialysé, mais seulement débarrassée de l'albumine par ébullition et filtration, on dose les sulfates minéraux de la façon suivantes :

On prend 50 cc. d'urine qu'on additionne convenablement d'acide acétique jusquà réaction nettement acide ; on ajoute 50 cc. d'eau, puis peu à peu la solution de $BaCl^2$ en excès ; on chauffe au bain-marie jusqu'à séparation complète du précipité ; le poids de SO^4Ba trouvé multiplié par 0.34335 correspond au poids de SO^3 renfermé dans les sulfates minéraux. On a soin de conserver les eaux-mères du précipité.

3. — *Dosage du soufre des éthers sulfatés :*

Dans les eaux-mères du précipité de SO^4Ba, on fait tomber 5 cc. de HCl fumant ; on chauffe continuellement pendant une heure ; à mesure que la saponification s'effectue, le SO^4Ba prend naissance, précipite et se rassemble. On sépare le précipité, on le lave, on le sèche comme précédemment, on conserve les eaux-mères pour doser le soufre incomplètement oxydé.

Le poids de $SO^4Ba \times 0{,}13734$ correspond au poids du soufre-éthérosulfurique contenu dans la prise d'essai ; multiplié par 0,34335, il correspond au poids de SO^3 dans l'éther sulfurique.

4. — *Dosage du soufre complètement oxydé :*

50 cc. d'urine sont additionnés du même volume de HCl à 10 % ; le mélange est chauffé à l'ébullition pendant une demi-heure, on filtre, on ajoute les eaux de lavage jusqu'à épuisement du précipité, on ajoute une solution de $BaCl^2$ en excès, le précipité se sépare, on le lave, on

le sèche comme précédemment ; on conserve les eaux-mères ; le poids de $SO^4Ba \times 0{,}13734$ correspond au poids du soufre complètement oxydé.

Remarquons que dans ce dosage il n'est pas tenu compte du soufre des dérivés sulfonés, dont l'origine peut être due à l'absorption d'un médicament, ou à un empoisonnement.

5. — *Dosage du soufre incomplètement oxydé :*

Les eeaux-mères provenant de la troisième et de la quatrième manipulation sont divisées en deux portions : la première portion est placée dans une capsule en porcelaine, on ajoute 40 gr. de ClO^3K, on évapore au bain-marie. Sur le résidu, on ajoute goutte à goutte, 50 cc. de HCl avec précaution, on évapore à sec et on recommence l'évaporation deux à trois fois. On reprend le résidu par l'eau, on ajoute $BaCl^2$, on sépare, on lave, on sèche et on pèse le SO^4Ba formé.

Le poids de $SO^4Ba \times 0{,}13734$ correspond au poids du soufre incomplètement oxydé.

Dans la deuxième portion placée dans une capsule en porcelaine, on ajoute une dizaine de grammes de poudre nitratée, on évapore à sec, on dose le soufre total suivant la technique.

Dans une cornue munie d'un réfrigérant descendant, l'urine additionnée de 1/10 de son volume d'HCl, est soumise à la distillation. S'il y a des hyposulfites, il se produit un dépôt de soufre. Le SO^2 passe dans le distillat qu'on a eu soin de refroidir par la glace. Le SO^2 est décelé en le traitant par un mélange de poudre de zinc et HCl ; le gaz produit par cette réduction noircit le papier à l'acétate de plomb et colore en rouge le papier à l'émétique.

6. — *Caractérisation et dosage du soufre des sulfates minéraux :*

A 50 cc. d'urine on ajoute 1 cc. de SO^4H2, puis on fait couler à la surface 10 cc. de réactif « Coro Fischer » (1).

La présence de soufre est indiquée par la formation d'un anneau bleu à la surface de séparation.

Pour le dosage : l'urine additionnée de SO^4H^2 1 % jusqu'à réaction acide est placée dans un ballon à extraire les gaz. On fait absorber l'H^2S dégagé, par une solution à 10 % de SO^4Cu légèrement acidulée

(1) Réactif Coro Fischer : H^2O 10 cc. ; Paramidodiméthylaniline 0,5 gr. ; $FeCl^3$ officinal 1 goutte.

par SO^4H^2 avait de faire absorber le gaz acide par la potasse. Le poids du litre d'H^2S à 0° sous la pression de 760 $^{m}/_{m}$ est de 1 gr. 5230.

Dosage des trois formes du Soufre urinaire (par Bosc)

1. — *Dosage des sulfates minéraux proprements dits :*

D'une façon générale, il s'agit de précipiter le sulfate à l'état de sulfate de baryum. Deux méthodes de dosage sont à retenir :

a) La meilleure, mais aussi la plus longue et la plus délicate consiste à recueillir le précipité formé sur un filtre pondéral, à le calciner, et à déterminer son poids ; ces opérations qui nécessitent plusieurs heures pour être exécutées, donnent des résultats très exacts.

b) Une autre méthode, s'inspirant de celle de Marty (dosage des sulfates dans le vin), ne présente pas autant d'exactitude que la précédente, mais a l'avantage d'être plus rapide. Voici, résumée, la méthode mise en jeu par Bosc :

Prendre 100 cc. d'urine acidulée par CH^3COOH dans un verre à expérience, ajouter 20 cc. de $BaCl^2$ titré, filtrer et recueillir dans deux petits verres à expérience 1 cc. de liquide dans chacun ; laisser tomber une goutte de solution $BaCl^2$ dans un des deux et une goutte de sulfate de K titré dans le deuxième, attendre jusqu'au louche dans un des deux. Ajouter 10 cc. de la solution titrée qui a produit le louche, filtrer, agiter fortement ; rajouter à la première 10 cc. de la solution qu'on a filtrée sur le filtre.

10 cc. de la solution qui a donné le louche donne un trouble par la solution opposée. On est sûr alors que la quantité est comprise entre 0,1 et 10 cc.

Il suffit alors de quatre essais pour terminer l'opération.

Dans le premier, employer	.....	5 cc.
— deuxième —	.....	2 cc.
— troisième —	.....	1 cc.
— quatrième —	.....	0,50

c) Retrancher le nombre de cc. employés de la solution de SO^4H^2 du nombre de cc. de la solution de $BaCl^2$: le chiffre trouvé multiplié par 10 donne le nombre de grammes de SO^4H^2 anhydre pour mille.

On a pu s'apercevoir, et l'auteur l'a reconnu lui-même, que si cette méthode est rapide, elle manque sûrement de précision. Elle ne permet

guère de reconnaître des variations du soufre neutre par exemple dépassant 0 gr. 2. Si l'on se rappelle que la quantité normale du soufre neutre est de 0,6 gr., on se rend compte que la méthode par approximations successives ne peut permettre aucun dosage systématique présentant quelque garantie de précision, puisqu'elle implique des erreurs normales de l'ordre de 30 %. Il faudrait pouvoir arriver à une précision au moins dix fois plus grande, ce que la méthode des approximations successives ne nous permet sûrement pas d'obtenir.

2. — *Dosage des sulfates sulfo-conjugués :*

Il faut d'abord libérer l'acide sulfo-conjugué, puis le décomposer en SO^4H^2 et phénol, car le phénylsulfate de Ba est soluble.

Pour décomposer, porter le liquide à l'ébullition avec un peu d'HCl au bain-marie, et un excès de $BaCl^2$.

Le liquide séparé, contenant le SO^4Ba, est additionné de 3 cc. d'HCl concentré, puis chauffé au bain-marie à 100° (les phénols et paracrésols sont volatils).

a) On recueille dans un ballon la liqueur et le sulfate de baryum, on lave avec H^2O distillée ; on filtre, on réunit les eaux, auxquelles on ajoute 20 cc. d'HCl et 10 cc. de $BaCl^2$ titré. On fait bouillir 15 minutes.

b) On emploie la première fois 5 cc. de la solution titrée de SO^4K^2. Puis 2 cc. de la solution qui aura donné le trouble, terminer comme pour le sulfate. On ajoute 10 cc. de $BaCl^2$. Le nombre de cc. de solution nécessaire pour obtenir la neutralité, multiplié par 10 donne la quantité de SO^4H^2 anhydre pour mille correspondant au sulfate sulfo-conjugué.

3. — *Destruction des matières organiques :*

Enumérons rapidement les principaux mélanges oxydants en indiquant la manière dont ils sont utilisés :

— mélange de carbonate de soude et de nitrate de potasse ;
— permanganate de potasse et acide phosphorique ;
— permanganate de potasse, acide nitrique et sulfurique ;
— eau régale ;
— acide chromique.

Il était intéressant pour nous d'avoir à notre disposition un mélange oxydant qui nous permette d'obtenir, outre la destruction des matières organiques, une minéralisation complète du soufre urinaire. Les mé-

langes oxydants que nous avons choisis, après réflexion et de nombreux essais, sont les suivantes :

1) Chlorate de potasse et acide chlorhydrique ;

2) Acide perchlorique ;

avec une préférence pour la première qui est plus commode, plus rapide et surtout détruit mieux les sulfo-dérivés complexes des urines qui paraissent particulièrement difficiles à minéraliser.

Méthode Benzidinique

Pour nos premiers essais, nous avons eu à opérer sur des solutions d'acide sulfurique pur de titre connu. Lorsque nous nous sommes adressés à l'urine, ne connaissant pas a priori sa teneur en sulfate, et ignorant les répercussions que pourrait avoir sur nos mesures néphélémétriques la présence des autres constituants de l'urine, nous avons eu besoin de nous référer à une méthode de dosage sûre et éprouvée. Nous avons fait appel à la méthode benzidinique dont voici la technique.

Solution de chlorhydrate de benzidine (1) :

Mettre la benzidine dans un mortier. Ajouter l'acide peu à peu en malaxant le tout pour faire une pâte. Abandonner 6 heures. Ajouter l'eau distillée, peu à peu, laisser reposer 12 heures ; filtrer. On a ainsi la solution mère. La garder dans des bouteilles jaunes. Pour l'employer pour le dosage, diluer au 1/10.

Nous avons noté et expérimenté la méthode suivante :

Dans une fiole conique on introduit la solution de sulfate à doser (volume contenant 0,01 gr. à 0,10 SO^4H^2) et on ajoute 100 cc. de solution diluée de chlorhydrate de benzidine. On agite et laisse reposer vingt à trente minutes. On filtre sur un filtre sans plis, puis on lave le précipité avec un mélange à portions égales d'alcool-éther neutralisé avec NaOH 1/10 en ayant soin de laver la fiole conique à l'alcool-éther et de verser les solutions de lavage sur le filtre. Les dernières liqueurs de lavage ne doivent plus contenir d'HCl (NO^3Ag).

On introduit l filtre et son précipité dans une fiole conique. On met 50 à 100 cc. d'eau distillée rigoureusement neutre, on agite et on dose l'acidité avec NaOH 1/10 en présence de phénolphtaléine comme indicateur, on agite fortement après chaque addition de NaOH N/10.

(1) Benzidine pure, 40 gr. ; HCl concentré, 50 cc. ; H^2O distillée, 1000 cc.

On peut faire le dosage avec la soude à chaud, la dissolution du sulfate de benzidine se faisant mieux, mais le dosage exige que la solution de soude décinormale soit neutralisée à chaud en présence de phénolphtaléine. Le nombre de cc. de soude écoulé multiplié par 0.0069 correspond à la quantité de sulfate dans la prise d'essai, en grammes.

Microdosage du soufre de sulfates purs :

a) Le principe du microdosage du soufre effectué par Mme B. Pohorecha-Lelez repose sur la titration du sulfate de benzidine appliqué aux conditions du microdosage, méthode de Fiske, sert surtout pour la filtration.

L'auteur emploie un tube de verre pyrex de 20 $^{m}/_{m}$ de hauteur et de 2,5 $^{m}/_{m}$ de diamètre ; et un micro-tube à filtrer en verre de 6 $^{m}/_{m}$ de hauteur sur un centimètre de diamètre. La plaque filtrante placée à la hauteur de 3 $^{m}/_{m}$ est faite de pores de 35 à 40 microns, de diamètre moyen.

b) Après avoir lavé le précipité, on introduit le microtube à filtrer dans le tube à essai de pyrex. On le couvre complètement d'eau distillée à laquelle on ajoute 2 gouttes de solution aqueuse de rouge de phénol. Après ébullition, on titre à chaud à la soude N/50 jusqu'à coloration rose. Pour ce titrage, on emploie une micro-burette bien calibrée. On chauffe à nouveau le tube de pyrex en agitant soigneusment le microtube à filtrer, noyé dans le liquide, pour détacher de la plaque de verre et dissoudre dans l'eau bouillante les dernières parcelles de sulfate de benzidine : le liquide d'abord rouge se décolore, on ajoute la soude jusqu'à coloration rouge et on répète alternativement l'ébullition et la titration du liquide jusqu'à coloration rose stable à l'ébullition. Le nombre de cc. de NaOH N/50 multiplié par le coefficient 0,32 donne la quantité de soufre dans le liquide examiné.

c) L'auteur a appliqué ce micro-dosage du soufre aux urines et au sang. Le sulfate de benzidine absorbe les phosphates et se dissout partiellement dans les chlorures des urines.

CHAPITRE II

MÉTHODE NÉPHÉLÉMÉTRIQUE

Pour obtenir le précipité microcristallin exigé dans le dosage pondéral destiné aux lavages et calcinations, les chimistes ont établi les conditions que l'on doit remplir pour que l'opération puisse être menée à bonne fin. Il faut faire agir sur une solution contenant de l'ion SO^4 prise étendue et au voisinage de l'ébullition la solution précipitante contenant l'ion Ba également en solution étendue et au voisinage de l'ébullition. Si ces conditions ne sont pas remplies ou même, au contraire, si on choisit les conditions opposées, c'est-à-dire, précipitation à froid et en solution concentrée, on obtient des précipités qu'on ne peut plus filtrer, SO^4Ba étant en particules très fines et la plupart du temps colloïdales.

Pour la question qui nous occupe ici, les solutions sulfuriques d'origine urinaire ou sanguine, sont les solutions très étendues, par conséquent, la condition précédente des solutions concentrées nous échappe et nous ne pouvons faire autre chose que de produire la précipitation à froid.

Pour leurs travaux, Obermer et Milton utilisèrent le photomètre de Vernes. Nous ne disposons pas de cet appareil, nous avons fait nos mesures avec un photocolorimètre à cellule photoélectrique unique de Hellige (1). Cet appareil comporte une lampe alimentée directement par le courant de la ville, enfermée dans une boîte close et munie d'un réfrigérant à ailettes (radiateur). Cette lampe L, en verre blanc dépoli envoie au travers de fenêtres également garnies de verre dépoli, un faisceau lumineux assez large d'environ 5 $^{c}/_{m}$ de diamètre et qui peut couvrir toute la surface d'une cellule photoélectrique ; des diaphragmes convenablement placés limitent le faisceau à 2 $^{c}/_{m}$ environ de diamètre ; le faisceau peut traverser une cuve de verre à faces parallèles Q destinée à recevoir la solution : des rainures ménagées dans la monture de l'appareil permettent d'y glisser des verres de couleur destinés à des opérations en lumières très sensiblement monochromatiques : rouge, jaune, verte et violette (voir la figure page 30).

(1) Photocolorimètre de Hellige, constructeur à Fribourg-en-B. (Allemagne).

Le flux lumineux qui tombe sur la cellule subit l'absorption du liquide contenu dans la cuve et passe de la valeur Io à la valeur I.

La cellule photoélectrique présente à ses bornes B_1 B_2 une différence de potentiel qui est évaluée en unités arbitraires au moyen d'un millivoltmètre M ; deux rhéostats, l'un pour le réglage approché, l'autre pour le réglage fin, permettent de fixer l'aiguille dans une certaine position, 50 ou 100, selon l'éclairement et la couleur que l'on choisit. La cellule au sélénium présente une courbe de sensibilité qui se rapproche grossièrement d'une branche de parabole. Si l'on porte en abscisse les lumens et en ordonnées les millivolts, la courbe caractéristique monte d'abord assez vite, puis elle s'infléchit de telle sorte que pour un éclairage suffisamment intense et pour des intervalles assez petits, la courbe peut être assimilable à un élément de droite.

En gros, les conditions expérimentales étant ainsi réalisées, il y a proportionnalité entre l'éclairement de la cellule photoélectrique et la différence de potentiel qu'elle fournit à ses bornes.

Le dispositif comporte une glissière permettant de substituer très rapidement une cuve à une autre et de comparer, par conséquent, une solution étalon avec une solution connue de même nature.

Comme nous le verrons dans ce qui suit, nous avons utilisé l'appareil comme appareil de zéro. Cette particularité nous invite à faire remarquer la facilité avec laquelle on peut construire soi-même le dispositif photoélectrique et cela avec des objets courants et peu coûteux. Dans une boîte dont l'étanchéité est aisée à réaliser, on dispose la cuve à expérience, et la cellule photoélectrique de telle sorte qu'un faisceau parallèle de rayons lumineux convenablement diaphragmés tombe perpendiculairement sur la cellule après avoir traversé la cuve. On relie les bornes de la cellule à un galvanomètre dont le spot décellera les plus petites variations de force électromotrice.

CHAPITRE III

ANALYSE DES TRAVAUX DE SAÏF

a) Suivant M. Saïf, on introduit dans la cuve du photomètre à cellule photoélectrique, une solution de $BaCl^2$ à 12 pour mille. Cette solution a été choisie à cette concentration de 12 pour mille, c'est-à-dire approximativement déci-équivalente, pour être de l'ordre de grandeur des solutions de sulfates, simples ou composées que nous aurons à étudier. On note la division initiale sur laquelle est arrêtée l'aiguille du millivoltmètre ; on fait tomber goutte à goutte une solution de SO^4H^2, en notant chaque fois la nouvelle division de l'échelle ; de ces mesures on déduit le rapport Io, qui entre sous forme de logarithme dans la loi de Beer-Lambert. Dans ces conditions de dilution, M. Saïf affirme que les particules très fines de sulfate de baryum, ainsi précipitées, permettent une application directe et simple de la loi de Beer-Lambert.

Mais on peut penser que la courbe logarithmique obtenue n'est rectiligne que d'une manière toute fortuite et que par un heureux hasard une dilution de la solution initiale vient compenser d'une manière presque parfaite l'écart qui existerait probablement entre la loi expérimentale et la loi de Beer-Lambert.

b) Solutions gélatinisées. — M. Saïf écrit : « Comme dans certaines circonstances, il n'est pas possible de faire la lecture immédiatement, en suivant l'exemple de Denis et Reed, nous avons pensé qu'il serait peut-être utile de stabiliser la suspension colloïdale avec un colloïde protecteur en faisant appel à la gélatine ».

L'auteur essaye la précipitation du chlorure de baryum par l'acide sulfurique en solution gélatinée dans les proportions suivantes :

Gélatine	50 gr.
HCl N/100	900 cc.
Sol. de $BaCl^2$ 5 %	100 cc.

On constate que la présence du colloïde protecteur modifie beaucoup les conditions de la précipitation ; la logarithmique cesse d'être une droite.

Obermer et Milton ont trouvé que la technique de Denis et Reed, au moyen de la gélatine, ne donne pas de résultats satisfaisants et présente des erreurs dues à des précipitations variables.

c) Méthode des verres de gélatine. — M. Saïf constate que des solutions de sels neutres comme $BaCl^2$ se mélangent avec de la gélatine en solution concentrée, et donnent des solutions opalescentes. Partant de cette observation, il a été amené à mettre au point la technique suivante : une solution aqueuse très concentrée de gélatine à 20 % peut se diluer avec un volume égal soit d'eau, soit de solution ; le mélange tout à fait fluide à la température de 60° à 80°, se prend peu à peu en gel au refroidissement.

On peut imaginer une méthode de dosage basée sur l'excès de chlorure de baryum restant en solution. Si à une solution de chlorure de baryum à 1 % on ajoute des ions SO^4 la concentration en chlorure de baryum diminue et si après centrifugation, on ajoute cette solution à la gélatine, on obtiendra un milieu moins opalescent. Pour réaliser ce projet, l'auteur a construit une petite cuve sur une lame de verre pouvant glisser dans l'une des montures du photocolorimètre à cellule photoélectrique. La cuve est démontable ; elle permet d'enfermer entre deux lames de verre un gel de gélatine opalescent de 2 ^{mm} d'épaisseur. Les essais ont été effectués avec des solutions de chlorure de baryum à 1 % et à 1 pour mille. On utilise une solution de $BaCl^2$ à 1 %, alcalinisée par trois gouttes de NaOH N/10 pour 10 cc. de solution. On ajoute ce mélange par dixième de cc. à un cc. de solution de gélatine à 20 %, en complétant chaque fois à un volume total de 2 cc. Pour mesurer un cc. de gélatine à 20 %, on utilise une pipette ordinaire dans laquelle on aspire plusieurs fois l'eau chaude du bain-marie ; cette quantité de solution est placée au fond d'un tube d'essai, on ajoute 0,1, 0,2 cc., etc... de solution $BaCl^2$ 1 % ; puis on ajoute 0,9, 0,8 cc. d'eau, on chauffe le tube à essai pendant un certain temps dans le bain-marie, puis on verse le liquide ainsi obtenu avec précaution dans la cuve plate ; on obtient très facilement entre les lames de verre un gel de gélatine sans bulle et qui ne coule pas. Il faut attendre pour cela quelques minutes afin que le gel se prenne convenablement. On peut ensuite glisser ce gel de gélatine opalescent dans la monture du photocolorimètre et on lit la division du millivoltmètre.

Bien que dans cette méthode, la sédimentation ne soit pas à redouter, les résultats n'ont pas suivi une loi logarithmique simple.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

CONDITIONS THÉORIQUES ET EXPÉRIMENTALES A RÉALISER

A) FORMULE GÉNÉRALE DE L'ABSORPTION DE LA LUMIÈRE :

L'absorption de la lumière par un milieu coloré ou trouble par des particules extrêmement petites est régie par la loi de Beer-Lambert.

$$I = Io\, e^{-Kcl}$$

ou

$$\text{Colog } \frac{I}{Io} = Kcl$$

Les conditions d'application de cette loi simple sont rarement réunies. D'une manière générale, le coefficient d'absorption K dépend de la longueur d'onde de la lumière que l'on emploie. Si l'on songe que la longueur d'onde visible varie de 7000 à 4000 u Å et que la plupart des molécules n'ont que quelques dizaines d'u Å de dimension, on se rend compte que la longueur d'onde de la lumière est beaucoup plus grande (vingt à cent fois), que la dimension des molécules. Quand les particules augmentent de dimension et atteignent l'état submicroscopique, elles ont un diamètre allant d'une fraction de micron à 10 microns ; la longueur d'onde de la lumière employée devient alors de l'ordre de grandeur des particules absorbantes. A partir de ce moment la loi de Beer-Lambert cesse d'être applicable. Nous allons voir quelles en sont les modifications.

Supposons que nous ayons affaire à des particules colloïdales qui ont fixé par absorption quelques molécules de SO^4Ba. Dans ce cas, la loi de Beer-Lambert représente fidèlement le phénomène, à condition que ces particules aient les dimensions de l'ordre de 100 u Å. Si, au contraire, les charges électriques de ces particules sont profondément modifiées et si les ions absorbés en augmentent beaucoup les dimensions, les phénomènes deviennent beaucoup plus compliqués. Ils ont fait l'objet d'études extrêmement précises.

Tout d'abord, d'après BOUTARIC, la diffusion latérale de la lumière absorbée se fait suivant des lois tellement compliquées qu'il n' a aucune proprotionnalité entre le coefficient de diffusion, le coefficient d'absorption et la densité optique du milieu. Toute méthode basée sur la mesure de la diffusion latérale ne peut donc conduire à des techniques simples. Si, au contraire, on observe l'absorption de la lumière *par transmission*, on constate que la loi sans être simple, est justiciable d'une expression qui a été mise en lumière par CHENEVEAU ET AUDUBERT (3).

$$I = I_o\, e^{-\frac{KNd}{n\lambda}}$$

relation dans laquelle (N) est le nombre de particules par centimètre cube, (d) leur diamètre, (λ) la longueur d'onde de la lumière et (n) peut prendre des valeurs différentes jusqu'à la valeur maximum 4, quand le diamètre (d) des particules tend vers zéro.

S'il s'agit d'un milieu hétérogène dans lequel les particules ont des diamètres différents, et c'est certainement le cas qui s'est présenté dans le travail de M. SAÏF, où l'absorption est représentée expérimentalement par la loi suivante :

$$\frac{I}{I_o} \quad 1 - e \qquad \frac{B}{M^{\beta}}$$

ou (M) représente la concentration, c'est-à-dire la masse totale des particules ; (B) et (β) des coefficients qui ne dépendent que de la nature des grains et la longueur d'onde de la lumière utilisée.

Si le diamètre des particules est compris entre 1 et 12 microns, c'est-à-dire de 2 à 30 fois plus grand que la longueur d'onde de la lumière employée, la loi qui représente le mieux les résultats expérimentaux a la forme exponentielle que CHENEVEAU ET AUDUBERT ont indiquée.

Il serait donc possible d'établir une relation simple et, avec quelques précautions, une relation linéaire entre la densité optique du milieu trouble et la concentration (M) de la solution. Il est bon d'insister sur le fait que pour établir une méthode ayant des chances de donner des résultats convenables, il faut satisfaire aux règles suivantes :

1) Opérer par transmission avec une lumière sensiblement monochromatique.

2) Le diamètre des particules ne doit pas dépasser 12 microns.

3) Il est prudent de ne pas se contenter d'une seule mesure basée sur la connaissance des coefficients (qui entrent dans l'expression ci-

dessus), mais on devra s'appuyer sur une courbe expérimentale tracée à l'avance dans les conditions où l'on doit opérer avec des solutions étalonnées.

Cette courbe $\text{colog.}\frac{I}{I_0} = F(c)$, c étant la concentration de base à toutes les mesures ultérieures.

C'est bien dans ce but et suivant cette méthode qu'en utilisant le photomètre de Vernes, Obermer et Milton ont opéré en ayant soin de construire à l'avance chaque fois une courbe expérimentale (4).

B) Applications logarithmiques :

Dans le cas où la formule simple de Beer-Lambert peut représenter l'absorption par un milieu trouble, il est possible d'effectuer un dosage par une technique simple ne comportant que deux lectures.

Supposons que dans une solution transparente de chlorure de baryum, nous fassions apparaître un trouble par l'addition d'une petite quantité de sulfate ; on met cette solution dans une cuve de 1 centimètre d'épaisseur et on mesure la déviation d'un millivoltmètre ; elle est presque proportionnelle au flux lumineux que la cellule reçoit dans des intervalles pas trop grands de l'échelle du millivoltmètre. Donnons à la déviation du millivoltmètre la valeur 100 quand la cuve est remplie d'eau ; après avoir produit le précipité qui rend la solution opalescente par l'addition de C grammes d'acide sulfurique, la déviation de l'aiguille diminue, exemple 82. Ajoutons ensuite progressivement une petite quantité de solution sulfurique de façon que la déviation soit au voisinage de 50 sans que toutefois le volume total du liquide vienne à changer d'une manière sensible.

D'après la figure ci-jointe et si nous appelons (P) grammes la quantité connue d'acide sulfurique surajoutée, nous avons la suite des relations suivantes :

$$\text{En} \begin{cases} A : \text{Colog.}\dfrac{OA}{100} = KC \\ B : \text{Colog.}\dfrac{OB}{100} = K(C + P) \end{cases}$$

C étant la concentration inconnue.

On en déduit :

$$\frac{\text{Colog } OA/100}{\text{Colog } OB/100} = \frac{C}{C + P}$$

$$C = \frac{\text{Colog } OB/100 - \text{Colog } OA/100}{\text{Colog } OA/100 \times P}$$

et dans le calcul présent :

$$C = \frac{86 \times P}{284 - 86} = 0{,}43 \times P$$

Cette relation nous montre que connaissant l'augmentation P de l'acide sulfurique dans la solution, ayant la possibilité de mesurer des grandeurs proportionnelles aux flux lumineux, issus de la première solution opalescente, puis de la deuxième, il est possible, par un calcul

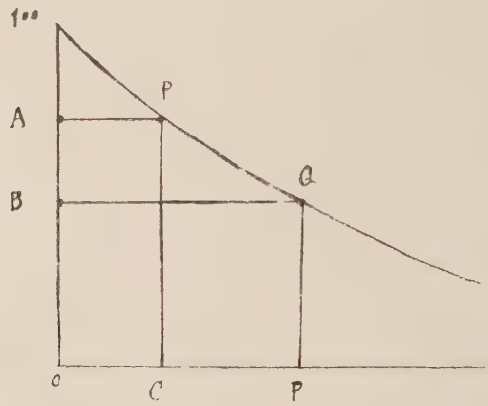


Figure 1

simple de trouver la concentration de la solution inconnue : (1°) dans la lecture de deux déviations du millivoltmètre dans un colorimètre à cellule photoélectrique ; (2°) dans l'addition d'une quantité d'acide sulfurique contenue dans un volume négligeable par rapport à la solution initiale. Cette technique présente le grand avantage de fournir des résultats immédiats, elle remplit donc bien les conditions que nous nous sommes proposés d'obtenir : permettre un dosage très rapide que l'on pourra multiplier tant que l'on voudra.

Une seule difficulté se présente : est-il possible d'obtenir une suspension de fines particules de SO^4Ba remplissant les conditions où la loi de Beer-Lambert s'applique ; nous allons l'étudier dans ce qui suit.

CHAPITRE II

TECHNIQUE DES MESURES PRÉLIMINAIRES

Le but de notre travail a été d'obtenir une méthode rapide, simple et sûre de dosage du soufre urinaire.

Contrairement à ce qui avait été fait précédemment, nous avons utilisé la cellule photoélectrique *comme appareil de zéro ;* c'est ainsi que tout en maintenant fixe la déviation du millivoltmètre, nous avons fait varier le volume de la solution dans laquelle s'est effectuée la précipitation ; en somme, nous faisions en sorte que le rapport entre l'intensité du rayon lumineux à l'entrée de la cuve, à l'intensité du rayon lumineux à la sortie de la cuve reste constant, et ceci grâce à la dilution qui maintient constant dans un volume donné le nombre des particules de SO^4Ba. En portant en abscisse l'acide sulfurique ajouté et en ordonnée la variation de volume de la solution, les points obtenus se placent sur une droite :

N Gouttes SO^4H^2 N/20	D_o	V	$\frac{\Delta V}{N}$	ΔV calculé	Erreur °/°
2	80	5	2,5	4,54	— 9
5	»	11	2,20	11,35	+ 3
10	»	21,5	2,15	22,7	+ 6
15	»	33,5	2,24	34,1	+ 1,8
20	»	45,5	2,28	45,5	0
			2,27		

$$N = 2{,}27\ \Delta V$$

Pratiquement, les opérations à effectuer sont très simples. On créé dans le milieu une opalescence à laquelle correspond une déviation arbitraire du millivoltmètre. Par une addition d'une certaine quantité d'acide sulfurique, l'opalescence est augmentée. L'aiguille dévie moins. On dilue la suspension pour amener l'aiguille du millivoltmètre à la déviation initiale.

Ces opérations se traduisent théoriquement de la façon suivante :

Dans l'expression, $\text{Colog } \frac{I}{I_o} = K\ CL$, si I et I_o restent constants,

on a : $K\ C_1\ L = K\ C_2\ L$

comme $C = \frac{p}{V}$

on a finalement $\frac{p_1}{V_1} = \frac{p_2}{V_2}$

donc $p_2 = \frac{p_1}{V_1} V_2$

Si l'opalescence créé initialement correspond à $\frac{p_1}{V_1}$ = A alors que la déviation du millivoltmètre correspond à la division 80 par exemple, et si l'on augmente l'opalescence d'une façon telle qu'il est nécessaire d'ajouter la quantité d'eau Δv pour avoir la même déviation, on a

$$\Delta p = A \Delta v \qquad A = \text{Constante}$$

La règle de dilution peut s'exprimer comme il suit : quand une suspension trouble de concentration croissante garde par dilution la même opacité, la variation de volume qu'elle subit est proportionnelle à l'augmentation des particules en suspension.

C'est sur cette règle que nous allons baser toutes nos mesures.

Remarques :

1) Sur le trajet du faisceau lumineux nous avons interposé une cuve remplie d'eau. Son rôle est d'absorber les radiations infra-rouges dont l'action sur la cellule photoélectrique risquerait de perturber les mesures.

2) Deux de nos principales préoccupations ont été 1° d'empêcher la précipitation du SO^4Ba sur les parois de la cuve en verre ; 2° d'obtenir un précipité composé de très fines particules.

Le meilleur résultat dans les deux cas, a été obtenu au moyen d'un mélange à parties égales de la *solution de chlorure de baryum* avec de l'*acétone*. En ajoutant à ce mélange une solution d'acide sulfurique, on obtient un précipité homogène qui reste en suspension pendant un temps relativement très grand. Il s'est trouvé en effet que lorsque nous utilisons un mélange différent, même légèrement, les conditions de l'expérience étaient moins bonnes. En augmentant la proportion d'acétone, il y a précipitation de chlorure de baryum seul, en la diminuant le précipité de sulfate de baryum n'est plus colloïdal et devient cristallin et reste ainsi bien moins longtemps en suspension.

3) Au cours des mesures, on prend soin de vérifier de temps en temps le zéro de l'appareil, le zéro peut subir des modifications du fait de l'inconstance du courant alimentant la lampe électrique, du changement de la température dans l'appareil ou de la fatigue de la cellule photoélectrique. La modification la plus importante du zéro est due surtout à l'inconstance du courant électrique qui alimente notre lampe. Nous avons noté que si dans le laboratoire une installation électrique fonctionne (lampe d'éclairage, etc...) un changement assez appréciable de la position du zéro se produit. Le changement est dû uniquement à la variation de l'intensité du flux lumineux émis par la source lumineuse du photocolorimètre.

Pour éviter une élévation de la température, nous avons été amené à utiliser la source lumineuse d'une façon intermittente, et comme nous l'avons vu plus haut, à interposer sur le trajet du faisceau lumineux une cuve d'eau, dont le rôle est d'absorber les radiations infra-rouges.

Description de l'appareil

La cellule photoélectrique et son ensemble, déjà décrits précédemment (voir p.) sont à la base de l'appareil que nous avons utilisé. Les perfectionnements que nous lui avons ajoutés, nous ont été imposés par le rôle d'appareil de zéro que joue la cellule photoélectrique, et par les dilutions successives du liquide contenant le précipité. Quatre problèmes techniques étaient à résoudre :

1) Vidange aisée, rapide et totale de la cuve.
2) Addition d'eau en quantité exactement mesurée.
3) Agitation et homogénisation.
4) Evaluation de la quantité de liquide réintroduite dans la cuve.

La cuve Q est installée sur le trajet du faisceau lumineux et maintenue pendant toute l'expérience au même endroit, grâce à un système de ressorts (r) qui l'emboitent exactement au couvercle de la boîte de l'appareil. Les solutions utilisées au début de l'expérience sont introduites par le tube C. Un tube de petit calibre plongé jusqu'au fond de la cuve en dehors du trajet du faisceau lumineux, est en relation avec une burette B graduée jusqu'à 100 cc. ; la burette est surmontée d'une ampoule, où viennent aboutir trois canalisations A, E, S. La canalisation A est reliée à une trompe à eau à débit constant, E sert à introduire l'eau nécessaire aux dilutions, S est utilisé comme soupape et

permet à l'opérateur de régler le vide partiel avec le pouce, donc à obtenir une aspiration plus ou moins forte.

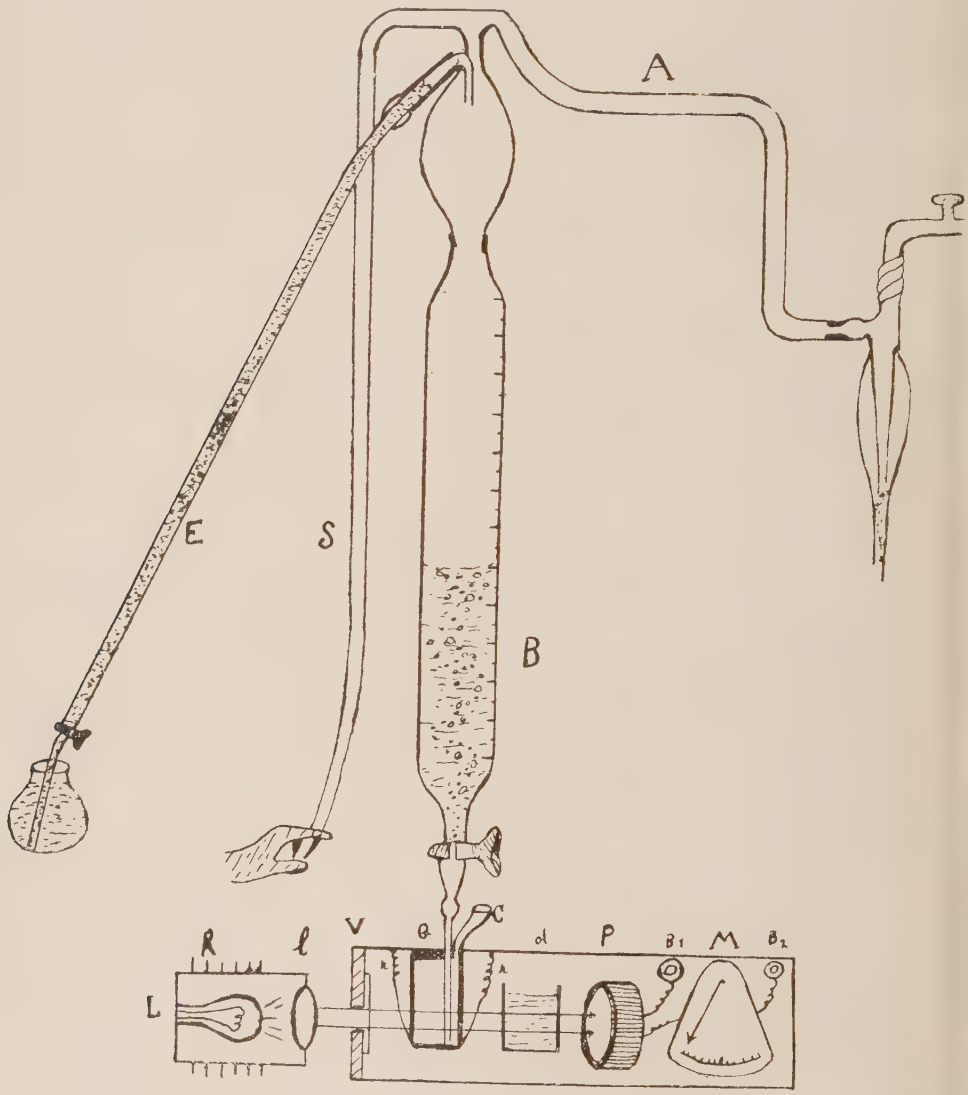


FIGURE 2

1° *Vidange aisée et rapide de la cuve :*

Le robinet E est maintenu fermé ; on ouvre le robinet B ; le liquide contenu dans la cuve monte dans la burette, avec une vitesse dépendant de l'action de l'opérateur sur la soupape S ; lorsque la cuve est entièrement vidée, on ferme le robinet B.

2° *Addition d'eau en quantités exactement mesurées.*

Le robinet B est maintenu fermé, on ouvre le robinet E, l'eau est aspirée dans E, tombe par un ajutage fin dans la burette ; comme précédemment, le débit de l'eau est réglé par la soupape S. On lit le volume final sur la graduation de la burette.

3° *Agitation et homogénisation.*

Lorsque la cuve est vidée suivant le procédé précédemment indiqué, le robinet B n'est pas fermé, l'aspiration provoque l'arrivée plus ou moins tumultueuse d'air dans la burette. L'agitation ainsi provoquée nous a paru très satisfaisante, d'autant plus que là encore nous avons le moyen (par la soupape S) de régler son intensité. D'ailleurs cette agitation est à deux fins : d'abord elle provoque le mélange intime de la suspension avec l'eau surajoutée ; ensuite elle empêche la sédimentation, toujours à redouter du sulfate de baryum.

4° *Mesure approximative de la quantité de liquide réintroduite dans la cuve à faces parallèles.*

Comme la cuve est placée dans l'obscurité complète à cause de la cellule photoélectrique, on ne peut suivre son remplissage. Pour éviter que la cuve ne déborde nous avons été conduit à introduire une quantité constante de liquide. Cette mesure est automatiquement effectuée par un index mobile, glissant le long de la burette et correspondant au volume choisi (5 cc.).

Pour appliquer cette technique à des mesures de clinique médicale ou de laboratoire de physiologie, il n'est pas nécessaire de posséder un photocolorimètre dont le prix est élevé. Il suffit de posséder une cellule photoélectrique à couche d'arrêt au sélénium, faire débiter cette cellule sur une résistance de T.S.F. de quelques centaines d'ohms et prendre sur cette résistance une tension que l'on applique à un galvanomètre. Ce dernier fonctionne comme appareil de zéro ou plutôt « à déviation constante ». Un dispositif potentiométrique simple à imaginer pourrait en faire un véritable appareil de zéro, mais cela n'est pas nécessaire. Un spot, même grossier, suffira de repère que l'on s'appliquera à placer dans un carré tracé sur du verre dépoli. On aura ainsi le moyen de contrôler que la dilution faite peu à peu dans la burette est convenable.

Si l'on dispose d'un photocolorimètre, la mesure peut être abrégée, car pour d'étroits intervalles les indications du photocolorimètre restent proportionnelles à leur cause. Il est facile de se rendre compte par un essai préliminaire et pour des conditions bien déterminées par ailleurs,

que l'addition de 5 cc. d'eau fait passer la déviation de l'aiguille du millivoltmètre de 76 à 81 par exemple. S'il faut ramener exactement l'aiguille à 80, il suffira de retrancher 1 cc. d'eau, ce qui peut se faire sur le papier quand on dépasse la division de repère par une affusion un peu excessive. Mais on conçoit que dans ces conditions, si l'on ne s'efforce pas de ramener l'aiguille exactement à 80, la mesure puisse être rendue quand même exacte par une légère correction facile à évaluer. La durée de la mesure s'en trouve alors considérablement diminuée.

Durée de la mesure. — Au premier abord, l'exposé de notre mode opératoire peut paraître compliqué. En fait, avec un peu d'habitude une mesure n'excède pas dix minutes. Enfin, le nettoyage est rendu très aisé par suite du facile démontage de tous les éléments de l'appareil.

Essais

Les essais préliminaires ont été divisés en deux séries. Tout d'abord les essais ont porté sur des solutions d'acide sulfurique pur de titre connu. Puis nous nous sommes ensuite occupé de l'urine.

A. *Dosage de l'acide sulfurique dans une solution X donnée.* — Il est facile de voir que dans ce cas la vérification de notre méthode était immédiate. La solution X d'acide sulfurique a été préparée à partir d'une solution d'acide sulfurique N/200, 2 parties, à laquelle on a ajouté de l'eau distillée, une partie. Deux centimètres cubes d'une telle solution contiennent donc 0,327 mgr. de SO^4H^2.

Technique du dosage.

1) Formation de l'opalescence initiale. Dans la cuve on introduit 5 cc. de réactif Cl^2Ba à 12 pour mille dans l'eau et l'acétone ; on ajoute deux gouttes de SO^4H^2 N/20. Après agitation, on lit la déviation du millivoltmètre, par exemple division 90. Le liquide contenu dans la cuve est admis dans la burette B ; son niveau supérieur coincide avec la division 48 (nous dirons désormais volume brut 48).

2) L'opalescence initiale obtenue, on ajoute 2 cc. de solution de SO^4H^2 N/200 au mélange précédent qui a été réintroduit dans la cuve à faces parallèles. Au moyen de notre dispositif spécial, on effectue la dilution jusqu'à ce que la déviation du millivoltmètre revienne à 90 (volume brut : 39,6).

On répète l'expérience avec deux cc. de la solution X (Volume brut : 34,2), et enfin on achève les mesures par une dernière addition de 2 cc. de SO^4H^2 N/200 (Volume brut : 26).

SO^4H^2	D_o	V. Brut	ΔV
2 Gouttes N/20	90	48	0
2 cc. N/200	—	39,6	8,4
2 cc. X.....	—	34,2	13,8
2 cc. N/200	—	26	22,0

Le graphique et le calcul (Fig. 3).

Sur le graphique nous avons porté en abscisse les milligrammes d'acide sulfurique et en ordonnées les variations de volume de la solution contenant le précipité.

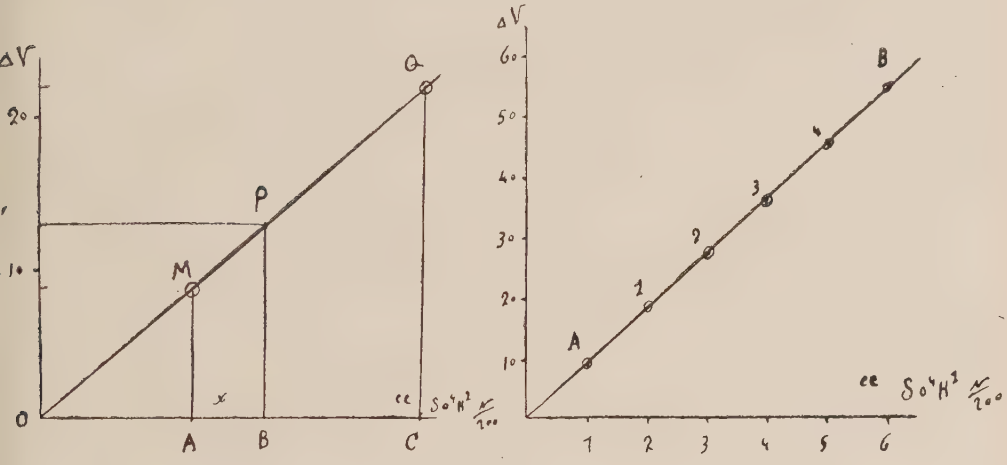


Figure 3

Nous savons que 2 cc. de SO^4H^2 N/200 renferment 0,49 mgr. de SO^4H^2 (1). Le segment OA représente cette quantité ; nous lui donnons une longueur arbitraire (25 $^{m}/_{m}$), qui est la plus favorable pour la construction du graphique. OA' représente la variation de volume de la suspension, variation nécessaire pour retrouver l'opalescence initiale. Par la connaissance de son abscisse et de son ordonnée nous déterminons le point M.

Nous pouvons tracer la droite OM qui passe par l'origine (Fig. 3a).

A la solution précédente nous avons ajouté 2 cc. de la solution X. Cette addition nécessite une nouvelle variation de volume de la sus-

(1) 1 cc. SO^4H^2 N 49 mgr.
N/10 4,9 mgr.
N/100 0,49 mgr.
N/200 0,249 mgr.

pension qui correspondra sur le graphique à A'B'. Par un report de coordonnées nous déterminerons à partir du point B', le point B. Le segment AB représentera la quantité d'SO^4H^2 contenue dans 2 cc. de la solution X.

D'où il suffira de mesurer cette longueur et on aura dans ce cas AB étant égal à 17 $^{m}/_{m}$.

$$SO^4H^2 = \frac{0{,}49 \times 17}{25} = 0{,}330 \text{ mgr.}$$

Le point Q correspond à l'addition au mélange précédent de 2 cc. de SO^4H^2 N/200. On remarque qu'il confirme la position de la droite OM, par sa position sur cette droite, et vérifie ainsi la constance de l'éclairement.

Dans les expériences postérieures nous avons jugé utile de toujours procéder à la vérification de la position de la droite, en la construisant sur deux points au minimum, ces 2 points pouvant être obtenus à un moment quelconque de l'expérience.

Pour nous rendre compte des limites dans lesquelles nous pouvons tenir la règle de dilution comme vraie, nous avons ajouté à la solution de chlorure de baryum des quantités relativement considérables d'acide sulfurique. D'après les résultats obtenus, lesquels ont été consignés dans le tableau ci-dessous (et représentés sur le graphique 3b), on peut voir que la règle de dilution est rigoureusement observée, dans l'intervalle de 0,245 mgr. à 1,470 mgr. de SO^4H^2, ce qui donne une grande latitude à l'opérateur et permet de faire plusieurs dosages successifs sur le même étalonnage.

SO^4H^2	D_o	V. Brut	ΔV
2 Gouttes N/20	80	96	0
1 cc. N/200.....	—	87	9
1 cc. N/200.....	—	78	18
1 cc. N/200.....	—	68,8	27,2
1 cc. N/200.....	—	59,5	36,5
1 cc. N/200.....	—	50,5	45,5
1 cc. N/200.....	—	41	55

On remarque donc que la méthode de mesure est graphique. Elle comporte l'obtention de 2 points expérimentaux, l'origine et A définissant la droite. Les dosages successifs s'alignent en 1, 2, 3, 4. Cepen-

dant pour être plus sûr du tracé de la droite, il est recommandable de partir de trois points : l'origine, A et 1 par addition de deux doses connues de SO^4H^2 après l'opalescence initiale, ou bien d'ajouter une dose de SO^4H^2 connue, à la fin, ce qui doit donner l'intervalle 4 se plaçant correctement sur la droite. Bien entendu le tracé doit être fait avec tout le soin désirable : trait très fin, points bien écrits, papier millimétrique, etc..., pour ne pas introduire d'erreur.

B. — *Dosage de soufre minéral dans une urine* (Fig. 4).

Nos premiers essais sur des dilutions connues d'acide sulfurique ayant donné des résultats appréciables, nous avons porté ensuite notre attention sur l'urine. Dans ce nouveau cas, nous ne pouvions connaître la teneur en sulfate ; un dosage a été préalablement effectué par la méthode benzidinique (voir technique page) et dans l'exemple considéré a donné le poids de 0,366 mgr. de SO^4H^2 pour 2 cc. d'urine.

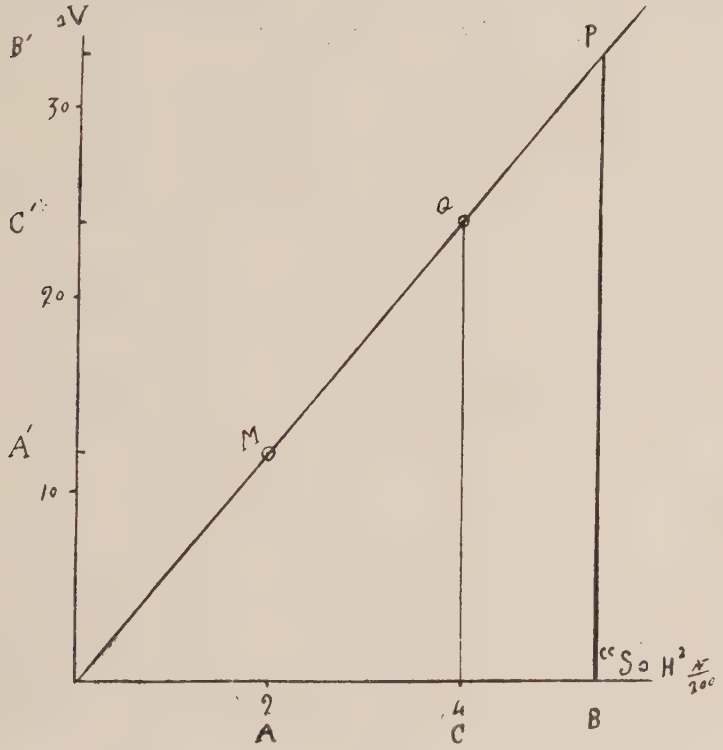


FIGURE 4

Pour le dosage néphélémétrique, l'urine a été diluée de telle façon que 2 cc. de la dilution contiennent 1/3 de cc. d'urine.

Technique du dosage. — Dans la cuve à expérience, nous avons introduit 5 cc. de la solution acétonique de chlorure de baryum à 12 pour mille. et 2 gouttes de SO^4H^2 N/20. Après agitation, nous avons amené l'aiguille du millivoltmètre sur la division 80 (volume brut : 48,1).

On ajoute 2 cc. de SO^4H^2 N/200 ; on dilue pour obtenir à nouveau la déviation du millivoltmètre à la division 80 (volume brut : 36,1).

On répète l'expérience avec 2 cc. de SO^4H^2 N/200 (volume brut : 24,1), et enfin avec 2 cc. de l'urine diluée (volume brut : 15,3).

SO^4H^2	D_o	V. Brut	ΔV
2 Gouttes N/20	80	48,1	0
2 cc. N/200	—	36,1	12
2 cc. N/200	—	24,1	24
2 cc. urine	—	15,3	32,8

Donc la quantité de SO^4H^2 dans 2 cc. urine diluée :

$$\frac{0,49 \times 18,5}{25} = 0,362 \text{ mgr.}$$

CHAPITRE III

SOUFRE MINÉRAL, CONJUGUÉ ET COMPLEXE

1° *Dosage du soufre minéral :*

Nous avons opéré sur une urine normale diluée au 1/6e pour la commodité du dosage. On ajoute à 25 cc. d'urine 125 cc. d'eau et 1 cc. d'acide acétique. Après ébullition, on complète à 150 cc. avec de l'eau distillée. Le dosage néphélémétrique a donné 1,99 SO^4H^2 pour mille.

Pour ce dosage, la technique est identique à celle précédemment décrite :

	5 cc. $BaCl^2$ acétonique		
	2 gouttes SO^4H^2 N/20	V. brut 48	
puis	1 cc. SO^4H^2 N/200	—	38,1 (segment OA = 25 m/m)
	1 cc. SO^4H^2 N/200	—	29,2 (— AC)
	1 cc. urine diluée	—	17 (— CB = 25 m/m)

SO^4H^2	D_o	V. Brut	ΔV
2 Gouttes N/20	80	48	0
1 cc. N/200	—	38,7	9,3
1 cc. N/200	—	29,2	18,8
1 cc. urine 1/6	—	17	31

Donc la quantité de SO^4H^2 dans 1 cc. d'urine 1/6 :

$$\frac{0{,}245 \times 34}{25} \quad 0{,}333 \text{ mgr.}$$

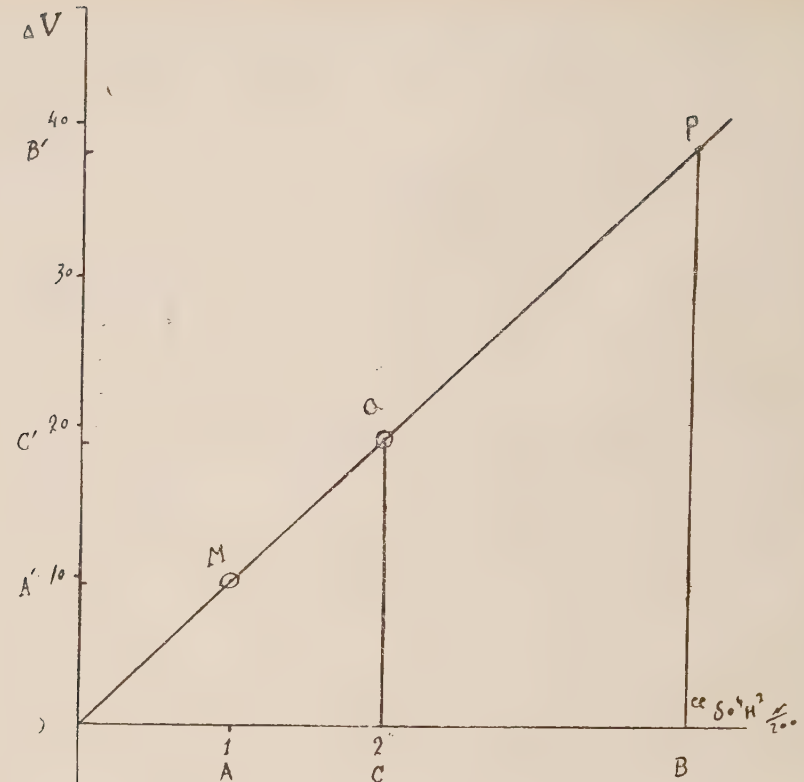
Donc $0{,}333 \times 6 = 1{,}998$ SO^4H^2 pour mille dans l'urine.

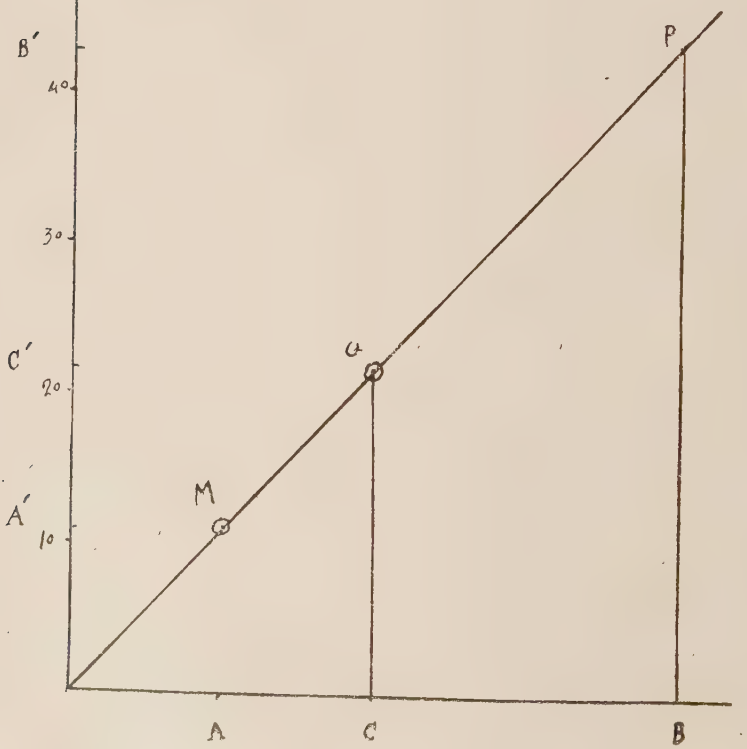
2° *Dosage du soufre sulfo-conjugué :* Graphique 5.

Le soufre conjugué est dosé après hydrolyse par l'acide chlorydrique concentré.

25 cc. d'urine diluée au 1/6
1 cc. HCl concentré.

On porte à l'ébullition 5 minutes, et on complète à 25 cc., on effectue le dosage néphélémétrique comme précédemment.





FIGURES 5 ET 6

Le résultat correspond à la somme : S. minéral et S. conjugué = 2,94 pour mille SO^4H^2.

La technique est la suivante :

5 cc. $BaCl^2$ 12 pour mille
2 gouttes SO^4H^2 N/20 V. brut 48
puis 1 cc. SO^4H^2 N/200 — 38,1 (segment OA = 25 m/m)
1 cc. SO^4H^2 N/200 — 29,1 (— AC)
1 cc. urine diluée 1/6 — 10 (— CB = 50 m/m)

SO^4H^2	Do	V. Brut	ΔV
2 Gouttes N/20	80	48	0
1 cc. N/200	—	38,1	9,9
1 cc. N/200	—	29,1	18,9
1 cc. urine 1/6	—	10	38

Donc la quantité de S. oxydable (sulfate + S. conjugué =

$$\frac{0,245 \times 50}{25} = 0,49\ SO^4H^2$$

$0,49 \times 6 = 2,94$ pour mille SO^4H^2 oxyd. + conj.

Donc par différence :

2,94 — 1,998 = 0,942 de soufre sulfo-conjugué pour mille.

3° *Dosage du soufre total :* Graphique 6.

Ce dosage ne peut être effectué que par la minéralisation complète de tout le soufre urinaire. Indiquons le procédé que nous avons employé à cet effet :

Première technique à l'acide perchlorique. — Dans un ballon de Kjeldahl nous avons ajouté à 1 cc. d'urine, 0,5 cc. de NaCl à 10 % et 1 cc. de NO^3H. Après avoir chauffé doucement jusqu'à ce que la plus grande partie de l'eau ait été évaporée, puis plus fortement jusqu'à la formation de fumées brunes, nous avons ajouté 1 cc. d'acide perchlorique ; nous avons ensuite chauffé doucement ; l'acide perchlorique se condense sur les parois du tube. L'oxydation est complète quand le liquide est devenu blanc limpide. A ce moment, nous avons chauffé plus fortement, afin de chasser l'excès d'acide perchlorique.

Dans le tube refroidi, le résidu est dissous dans HCl concentré additionné de quelques gouttes d'eau. Cette solution est évaporée à sec

avec précaution pour éviter les projections. Lorsque le tube est sec, les fumées nitriques sont éliminées par un chauffage plus énergique. Après refroidissement, le résidu est dissous dans 3 cc. de HCl N et 5 cc. d'eau distillée.

Le dosage néphélémétrique est effectué comme à l'habitude en se rappelant que nous avons une solution d'acide sulfurique urinaire diluée au 1/8e.

Deuxième technique. — L'oxydation peut être effectuée par la méthode classique au chlorate de potasse chlorhydrique.

On mesure dans un vase à précipitation chaude :

20 cc. d'urine
0,20 gr. de chlorate de potasse
20 cc. d'HCl au 1/10.

On porte à l'ébullition pendant 20 minutes. L'excès de chlorate de potasse est détruit en ajoutant goutte à goutte 1 cc. d'une solution de saccharose à 10 % et en faisant à nouveau bouillir pendant quelques minutes. Le dosage néphélémétrique est effectué après refroidissement.

Technique :

5 cc. $BaCl^2$ 12 p. mille
2 gouttes SO^4H^2 N/20 V. brut 48
puis 1 cc. SO^4H^2 N/200 — 37,2 (segment OA = 25 m/m)
1 cc. SO^4H^2 N/200 — 26,5 (— AC)
1 cc. urine oxydé au 1/8 — 5,5 (— CB = 50 m/m)

SO^4H^2	D_o	V. Brut	ΔV
2 Gouttes N/20	80	48	0
1 cc. N/200	—	37,2	10,8
1 cc. N/200	—	26,5	21,5
1 cc. urine 1/8	—	5,5	42,5

Quantité de SO^4H^2 total dans 1 cc. d'urine 1/8 =

$$\frac{0,245 \times 50}{25} = 0,49 \text{ SO4H2}$$

$0,49 \times 8 = 3,92$ SO^4H^2 total pour mille.

Comme nous l'avons déjà indiqué plus haut, entre ces deux techniques nous avons choisi la dernière, qui dans notre cas nous a paru la plus commode et la plus rapide. La technique nitroperchlorique qui donne d'excellents résultats en toxicologie, en chimie alimentaire, nous a paru en défaut ici pour la minéralisation du soufre complexe urinaire dont certaines formes paraissent échapper à l'oxydation perchlorique.

Pendant tout notre travail, nous nous sommes attachés à donner à nos dosages néphélémétriques un caractère systématique. Dans le cas qui nous a intéressé particulièrement, à savoir le dosage à tous les moments de la journée du soufre minéral, du soufre conjugué et du soufre total de l'urine, il nous a fallu également donner aux opérations de minéralisation ou d'hydrolyse chlorhydrique un caractère systématique.

Il nous fallait un nombre assez important de ballons de micro-Kjeldahl (60 environ). Nous les avons fabriqués nous-mêmes avec des tubes à essais que nous avons soufflés. Pour éviter toute confusion, nous les avons divisés en 3 lots correspondants, le premier au dosage du soufre minéral, le deuxième au dosage du soufre conjugué, le troisième au soufre total. A chaque lot correspond un signe particulier que nous avons gravé à côté du numéro identifiant chaque tube dans sa série. A chaque lot nous avons attribué un support spécial, constitué par une boîte rectangulaire divisée au moyen de fils tendus entre les cloisons opposées, en cases, destinées à recevoir chacune un de nos ballons genre micro-Kjeldahl. Un bain-marie spécial, divisé, lui aussi, en cases, permet de traiter en une fois une série entière d'essais (20 échantillons). Nous avons essayé d'obtenir une oxydation rapide et complète par l'emploi d'un petit four, constitué par un tube en fer, à parois épaisses, et dont le diamètre et la profondeur permettent d'y introduire intégralement chaque ballon de Kjeldahl à traiter. Ce four, très utile dans la méthode perchlorique, s'est montré inutile pour l'attaque au chlorate de potasse et HCl.

Précision des mesures.

Pour discuter la précision des mesures, nous utilisons les chiffres des tableaux page 37 et 38. On voit qu'une variation ΔV de l'ordre de 10 ^{cc} peut être appréciée à 0,1 ^{cc} près. L'erreur relative commise sur ΔV est donc de l'ordre de 1 pour mille ; c'est celle que l'on fait finalement sur la mesure elle-même car le coefficient A de la formule

$$c = A\,V$$

même s'il est affecté d'une petite erreur, n'introduit dans les mesures

qu'une erreur systématique qui a pour effet de déplacer l'ensemble des points d'une courbe et n'affecte pratiquement pas sa forme. C'est pourquoi, il est recommandable, au cours des mesures systématiques exposées plus loin page , de procéder d'ensemble à toutes les opérations chimiques telles qu'hydrolyse, minéralisation, etc..., puis de faire à la fois toutes les 20 à 30 mesures d'une série au photocolorimètre ; on y gagne en durée et en précision.

CHAPITRE IV

APPLICATIONS A DES MESURES SYSTÉMATIQUES

Nos dosages ont porté sur des échantillons d'urine prélevés à différents moments de la journée, à savoir : 0 heure, 3 heures, 7 heures ; puis toutes les heures à partir de 7 heures du matin jusqu'à 20 heures ; un dernier prélèvement est fait à 22 heures.

Nous avons ainsi obtenu 18 échantillons sur lesquels nous avons dosé :

Le soufre minéral,
Le soufre conjugué,
Le soufre total.

Ces 18 échantillons ont été divisés en 3 séries de 18 ballons de Kjendahl numérotés de 1 à 18 dans chaque série.

A. — Dosage du Soufre minéral :

Dans chaque ballon de Kjeldahl on introduit :

urine : 2 cc.
eau distillée 12 cc. (urine diluée au 1/6^{e}).
acide acétique : 1/5 cc.

On porte la série dans un bain-marie à l'ébullition. Après cette opération, on ramène le volume à 12 cc. Pour réaliser cela d'une façon pratique nous avons construit une pipette double, dont nous donnons le schéma figure 7.

Le premier trait de jauge correspond à un volume de 5 cc., le deuxième à un volume de 12 cc. Le tout est surmonté d'un robinet à 3 voies qui permet d'établir une communication soit avec l'atmosphère extérieure, soit avec une trompe aspirante.

Cette pipette va avoir un double emploi. D'abord, dans le cas du dosage du soufre minéral, elle nous permettra de ramener le volume d'urine traitée à 12 cc. grâce au deuxième trait de jauge, puis par le premier trait de jauge, dans le cas du dosage du soufre sulfo-conjugué, de mesurer les 5 cc. d'urine diluée au 1/6.

Figure 7

Le dosage néphélémétrique s'effectue à partir de cette solution suivant la méthode précédemment décrite.

B. — Dosage du Soufre sulfo-conjugué :

Dans chaque ballon de Kjeldahl de la deuxième série on introduit :

urine diluée au 1/6 prélevée dans la première série : 5 cc.
HCl concentré : 1/2 cc.

On hydrolyse au bain-marie bouillant. On ramène le volume à 5 cc. avec la pipette décrite au paragraphe précédent.

On effectue le dosage néphélémétrique.

C. — Dosage du Soufre total :

Dans chaque ballon de la troisième série on introduit :

urine : 1 cc.
acide chlorhydrique
et chlorate de potasse
ou acide perchlorique
} quantité suffisante.

Après l'acide perchlorique, l'oxydation est pratiquée en deux temps. On chauffe d'abord au bain de sable pendant 1 heure. L'évaporation à sec est poursuivie dans le petit four décrit précédemment ; pour l'activer nous avons relié le ballon de Kjeldahl à une trompe aspirante, et pour récupérer l'acide perchlorique, nous avons interposé entre le ballon de Kjeldahl et la trompe aspirante, un réfrigérant descendant suivi d'une fiole à vide. Lorsque l'évaporation à sec est obtenue, le résidu est repris par un mélange d'acide chlorhydrique N et d'eau. On effectue ensuite le dosage néphélémétrique.

Troisième Partie

CHAPITRE PREMIER

Sans pouvoir étudier d'une manière détaillée l'effet que peuvent avoir sur nos mesures un nombre important parmi les composants normaux ou anormaux de l'urine, nous avons fait porter notre étude, à ce point de vue, sur les essentiels : l'urée et l'acide urique en tant que constituants normaux, puis le glucose et l'albumine en tant que constituants anormaux.

Influence des quelques constituants normaux de l'urine sur le dosage néphélémétrique des sulfates de l'urine :

1. — *Urée :* Graphique 8.

Un premier dosage a porté sur une urine normale diluée au 1/6e.

Un deuxième dosage a été effectué sur la même urine additionnée d'urée dans la proportion de 25 grammes pour un litre d'urine normale diluée au 1/6e.

Les résultats obtenus ont été rigoureusement les mêmes.

SO^4H^2	D_o	V. Brut	$n'V$
2 Gouttes N/20	80	96	0
1 cc. SO^4H^2 N/200	—	86	10
1 cc. SO^4H^2 N/200	—	76	20
1 cc. urine 1/6	—	68,5	27,5
1 cc. urine + urée 25 pour mille	—	61	35

Segment AB = 18,5 ‰

Segment BB = 18,5 ‰

$$\text{Donc } SO^4H^2 = \frac{18{,}5 \times 0{,}245}{25} \times 6 = \underline{1{,}0878 \text{ pour mille}}$$

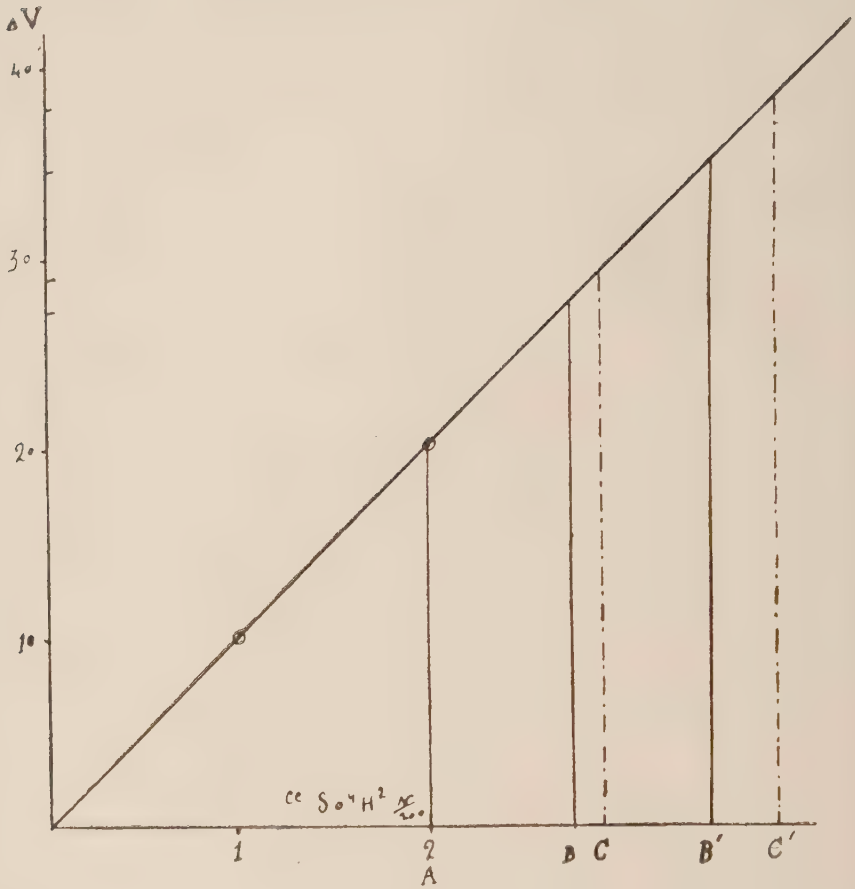


FIGURE 8

2. — *Acide urique :* Graphique 8.

Pour l'acide urique, les dosages ont été effectués comme pour l'urée sur l'urine diluée au 1/6e, puis sur la même urine dans laquelle on a fait dissoudre de l'acide urique dans la proportion de 0,5 gramme pour mille.

Là encore, on peut observer concordance parfaite des résultats.

SO^4H^2	D_o	V. BRUT	ΔV
2 Gouttes N/20	80	96	0
1 cc. N/200	—	86	10
1 cc. N/200	—	76	20
1 cc. urine 1/6	—	67	29
1 cc. urine + acide urique 0,5 pour mille	—	58	38

$$\text{Donc } SO^4H^2 = \frac{0{,}245 \times 22}{25} \times 6 = \underline{1{,}296 \text{ pour mille.}}$$

Donc le fait de doubler la quantité d'acide urique contenue normalement dans l'urine n'a aucun retentissement sur nos dosages de sulfates.

CHAPITRE II

INFLUENCE DE QUELQUES CONSTITUANTS ANORMAUX SUR LE DOSAGE NÉPHÉLÉMÉTRIQUE DES SULFATES DE L'URINE

1. — *Glucose :*

Six solutions ont été préparées comme suit :

a) Solution d'urine 1/6e
1) — — + glucose 1 gr. pour mille
2) — · — + — 50 gr. —
3) Urine 1/6e + SO^4H^2 N
4) — + — + glucose 1 gr. pour mille
5) — + — + — 50 gr. —

Après dosage de l'acide sulfurique, nous avons obtenu les résultats suivants :

Solution	Quantité de SO^4H^2 p. mille	SO^4H^2 dose (uéphél) p. mille	Erreur p. cent
1) Urine 1/6	1,61	1,67	0
2) Urine + glucose 1 pour mille	—	1,61	0
3) Urine + glucose 50 pour mille	—	1,78	+ 7
4) Urine + SO^4H^2 N	1,81	1,78	— 2
5) Urine + glucose 1 pour mille	—	1,78	— 2
6) Urine + glucose 50 pour mille	—	1,78	— 2

2. — *Albumine :*

Six solutions ont été préparées comme suit en ajoutant à de l'urine normale un certain poids d'ovalbumine.

1) Solution d'urine 1/6e
2) — — + albumine 5 gr. pour mille
3) — — + — 20 gr. —
4) — — + SO^4H^2 N
5) — — + — + albumine 5 gr. pour mille
6) — — + — + — 20 gr. —

Les résultats suivants ont été obtenus :

Solution	SO^4H^2 urinaire + SO^4H^2 ajouté	SO^4H^2 dosé (néphél) p. mille	Erreur p. cent
1) Urine 1/6	—	1,676	0
2) Urine + albumine 5 gr. p mille	—	1,68	0
3) Urine + albumine 20 gr. p. mille	—	1,76	+ 7
4) Urine + SO^4H^2 N.....	1,78	1,78	0
5) Urine + albumine 5 gr. p. mille.	—	1,78	0
6) Urine + albumine 20 gr. p. mille	—	1,785	0

En résumé, doubler la quantité d'urée et d'acide urique ne modifie nullement la formation du louche de SO^4Ba précipité en solution acétonique diluée. Des doses courantes de glucose et d'albumine de l'ordre de quelques grammes par litre sont sans effet. Si l'on pousse jusqu'aux doses extrêmes presque jamais atteintes de 50 grammes de glucose et de 20 grammes d'albumine, on observe des écarts qui, dans ces conditions exceptionnelles, atteignent 7 %. On voit ici le grand avantage de cette méthode *par dilution* dans laquelle l'urine est déjà diluée au 1/6e et où le ΔV entraîne encore une dilution de l'ordre de 50 %. Tous les éléments perturbateurs sont dilués d'autant ; on conçoit donc que leur action demeure insensible aux doses habituelles.

Quatrième Partie

ÉLIMINATION NORMALE DU SOUFRE ALIMENTAIRE

Ayant ainsi mis sur pied une méthode systématique de dosage des sulfates, et après avoir élucidé l'influence de quelques constituants normaux et anormaux de l'urine sur nos mesures, nous allons aborder le problème du dosage du soufre urinaire, en fonction de l'alimentation journalière.

A. — Faits connus :

Pendant que se poursuivent les recherches physiologiques, les méthodes de dosage se perfectionnent. Devenant chaque jour plus exactes, plus rapides, plus faciles à appliquer sur de petites quantités de substances, elles permettent de connaître de mieux en mieux :

1° La nature et les proportions des substances minérales entrant dans la constitution des organismes entiers (animaux) et dans celle de leurs parties solides, molles ou aqueuses ;

2° La nature et les proportions des substances rejetées par les organismes animaux adultes ou en voie de croissance :

a) dans le cas d'une alimentation normale ;

b) dans le cas de l'inanition ;

c) dans diverses autres circonstances expérimentales ;

d) dans les cas pathologiques (à reporter plus loin vu l'étendue du sujet) ;

3° La nature et la proportion des corps minéraux entrant dans la constitution des divers aliments ;

4° Les voies de l'élimination minérale par tous les éléments considérés.

On obtient des *bilans minéraux* de plus en plus précis, et on arrive à savoir exactement la nature et les quantités absolues et relatives des diverses substances minérales fixées ou éliminées dans les cas considérés. Le cas du jeûne absolu ou du jeûne avec eau montre nettement que le

fonctionnement de l'organisme s'accompagne obligatoirement d'une élimination de matières minérales provenant de la destruction des tissus vivants.

La détermination, pour chaque élément minéral, des quantités ainsi éliminées quotidiennement représente un travail très intéressant, dont les résultats sont d'une application immédiate. Car il est bien évident que la nourriture de chaque jour doit apporter à l'adulte au moins tous ces minima nécessaires, afin de remplacer les pertes dues au fonctionnement de l'organisme.

Mais la nature des matières minérales éliminées n'est pas la même que celle des matières minérales de l'organisme en voie de fonctionnement. Il y a eu désintégration, simplification, modification clinique dans certains cas. Ce que l'aliment doit apporter, c'est la substance minérale sous une forme telle qu'elle puisse être utilisée par l'organisme. Cette forme doit-elle être aussi complexe que celle que l'on rencontre dans les tissus eux-mêmes ? Ou bien peut-elle être plus simple et l'organisme possède-t-il le pouvoir de combiner divers éléments, minéraux et organiques, pour former par voie de synthèse, les substances qui la composent ? Question capitale au point de vue du problème alimentaire. C'est la question des substances minérales spécifiquement indispensables qui seule nous retiendra ici.

B. — Les substances minérales des organismes animaux entiers :

Il résulte de divers travaux parus avant 1885 : bilans de Boussingault, analyses de Lawes et Gilbert, travaux de Bunge et d'Erwin Voit, etc..., que les animaux renferment une énorme proportion d'eau : de 50 à 80 % du poids vif, qu'ils contiennent de 2,5 à 5 % de substances inorganiques, dont l'ordre d'importance quantitative est le suivant :

Pourcentage du poids vif de l'animal :

Chaux	0,63	à	2,11
Acide phosphorique	0,65	à	1,83
Potasse	0,14	à	0,20
Soude	0,07	à	0,15
Magnésie	0,03	à	0,08
Acide carbonique	0,02	à	0,08
Chlore	0,04	à	0,06
Acide sulfurique	0,03	à	0,05
Peroxyde de Fer	0,01	à	0,04
Silice	0,003	à	0,01

L'importance du soufre :

Le soufre est absorbé, pour la plus grande partie, avec les albuminoïdes dont il fait partie intégrante. Pour un régime ordinaire, comprenant la quantité normale des substances protéiques, les besoins de soufre se trouveraient donc satisfaits.

Un homme de 70 kgs est porteur des quantités ci-dessous indiquées de matières minérales :

Calcium	970 gr.
SOUFRE	450 gr.
Phosphore	440 gr.
Sodium	180 gr.
Potassium	155 gr.
Chlore	125 gr.
Magnésium	28 gr.
Fluor	5 gr.
Fer	3 gr.

Les principes soufrés :

Dans l'ordre des formes de soufre autres que le soufre minéral, on peut imaginer des inconnues telles que les suivantes :

Pourquoi la cystine est-elle indispensable ?

La taurine est-elle réellement capable de remplacer la cystine ?

Quels rapports y a-t-il entre la nécessité de la cystéine et la présence du glutathion (combinaison d'acide glutanique et de cystéine, récemment découverte par Hopkins), substance qui paraît jouer un rôle important dans les phénomènes d'oxydation et de réduction se produisant au sein des tissus ?

C. — Teneurs comparatives en soufre et en phosphore de certaines plantes :

Ces recherches ont eu pour objet de voir comment se comporteraient des espèces végétales différentes, chacun suivant ses besoins physiologiques, vis-à-vis d'un milieu de même composition au point de vue des éléments soufre et phosphore. Elles ont porté sur 33 espèces. Les résultats rendent plus manifestes encore que les précédents l'importance du soufre comparée à celle du phosphore dans le développement des végétaux. Ils montrent aussi que les teneurs si différentes des espèces végétales en soufre et en phosphore ne dépendent pas exclusivement de la composition des sols, qu'elles dépendent encore si ce n'est surtout,

des besoins physiologiques de ces espèces et de leur aptitude à les satisfaire.

Les proportions de soufre contenues dans la matière végétale et emportées par les récoltes sont loin d'être négligeables et dépassent même assez souvent celles du phosphore. Nous allons marquer ici, tirées d'un travail de BERTRAND et SILBERSTEIN (5), comment varierait ce rapport dans une série de plantes d'espèces différentes cultivées sur le même sol.

Noms des plantes examinées	Rapport $\frac{S}{P}$	Noms des plantes examinées	Rapport $\frac{S}{P}$
Epinard	0,377	Pissenlit	1.052
Cerfeuil	0,480	Pavot	1,058
Seigle	0,522	Betterave	1.092
Pois	0,560	Trèfle blanc	1,178
Froment	0,633	Morelle noir	1,238
Maïs	0,636	Lupin jaune	1,331
Haricot d'Espagne	0,666	Plantain	1,601
Mâche	0,691	Carotte	1,729
Orge	0,785	Navet	1,762
Lentille	0,816	Poireau	2,030
Ortie	0,830	Moutarde noire	2,092
Trèfle violet	0,835	Chicorée	2,170
Sainfoin	0,846	Radis	2,183
Pois chiche	0,865	Moutarde blanche	2,410
Euphorbe rev-mat	0,887	Tabac rustique	3,077
Soja	0,892	Chou	4,021
Trèfle incarnat	0,994		

Ces résultats rendent plus manifeste encore que les précédents, l'importance du soufre comparée à celle du phosphore dans le développement des végétaux, puisque le rapport du premier au second de ces éléments est égal ou supérieur à l'unité dans la moitié des cas et que, sans descendre au-dessous de 0,38, il s'élève dans la nouvelle série non seulement à 1,7 mais jusqu'à 2 ou 3 et même jusqu'à 4.

Ces résultats montrent aussi que les teneurs si différentes des espèces végétales en soufre et en phosphore ne dépendent pas exclusivement de la composition des sols, mais de la nature des plantes et de la composition de leurs tissus et de leurs sucs.

Essais sur l'élimination normale du Soufre alimentaire chez un individu sain

Le dosage du soufre éliminé, à la suite d'une alimentation donnée, a été effectué suivant notre technique habituelle (voir page 37).

Le menu qui a été choisi pour nos premiers essais est le suivant :

Matin, 8 h. 30 : Café au lait.

Midi : Poireaux, veau, salade, pommes, vin.

Soir, 19 heures : Pâtes, crêpes, pommes cuites, vin.

(Résultats du dosage et graphique : (Fig. 9).

	Temps	SO^4H^2 minéral °/oo	SO^4H^2 conjugué °/oo	SO^4H^2 total °/oo
1	7 h.	1,47 gr.	0,59 gr.	3,14 gr.
2	8 h.	1,18	0,44	1,96
3	9 h.	1,47	0,29	1,18
4	10 h.	1,03	0,15	1,57
5	11 h.	0,29	0,15	1,18
6	12 h.	0,44	0,15	0,78
7	13 h.	0,88	0,88	1,57
8	14 h.	1,47	0,88	3,53
9	15 h.	1,76	1,18	—
10	16 h.	2,94	1,47	4,70
11	17 h.	2,65	1,62	3,53
12	18 h.	2,21	1,03	2,35
13	19 h.	1,91	1,03	—
14	20 h.	1,91	0,44	1,96
15	22 h.	2,35	1,18	3,53

Remarque. — On peut constater (nous l'avons déjà indiqué à plusieurs reprises), que l'oxydation par l'acide perchlorique présente des inconvénients tels que nous lui avons toujours préféré l'oxydation au chlorate de potasse : acide chlorhydrique.

Une deuxième série d'essais a été effectuée. Le menu était le suivant :

Matin, 8 h. 30 : Café au lait.

Midi : Choux-raves, oignons, veau, pommes, vin.

18 heures : deux verres de bière.

Soir, 19 heures : Pâtes, salade, pommes, vin.

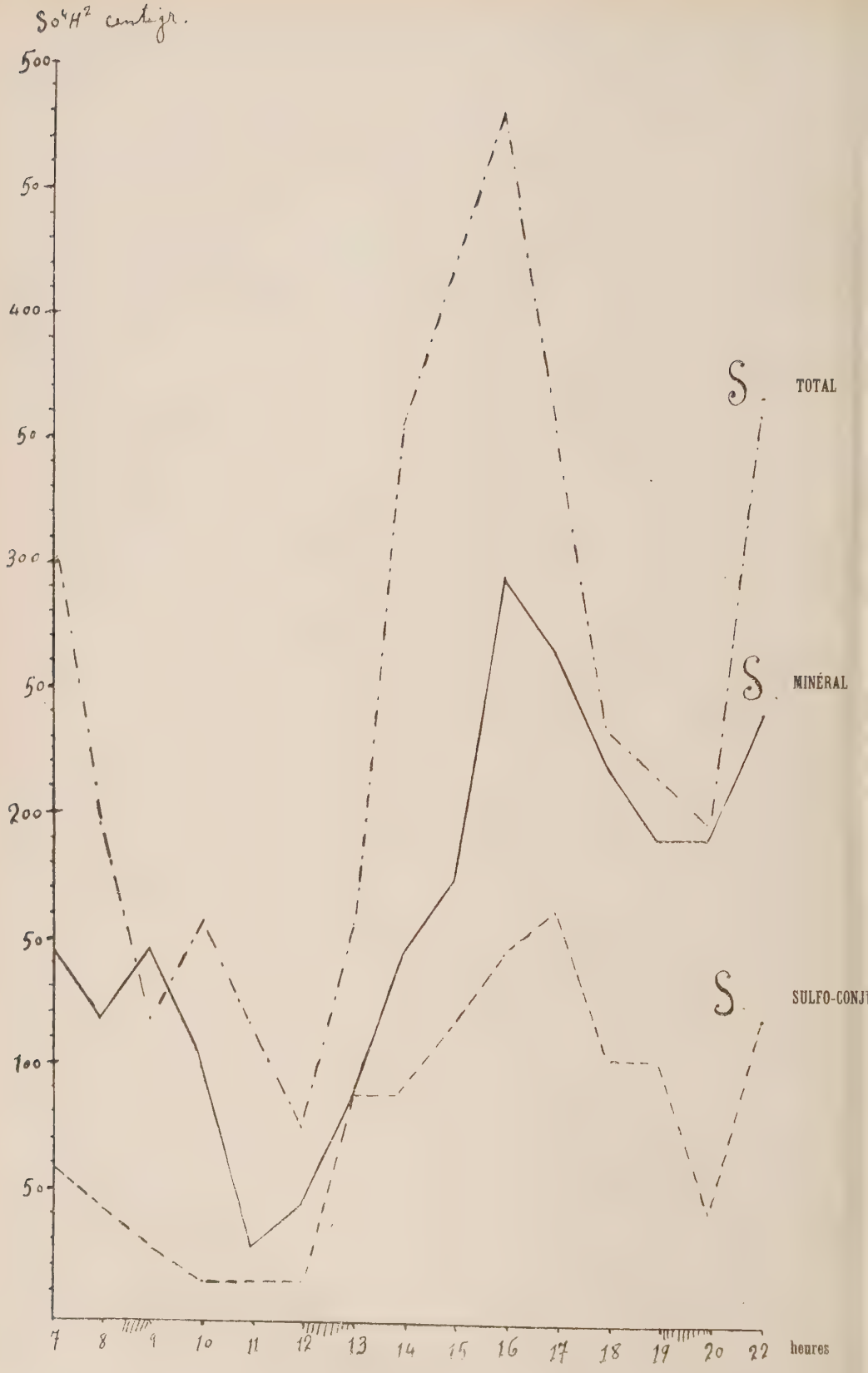

SO^4H^2 centigr.
500
50
400
50
300
50
200
50
100
50
S. TOTAL
S. MINÉRAL
S. SULFO-CONJ
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22
heures

FIGURE 9

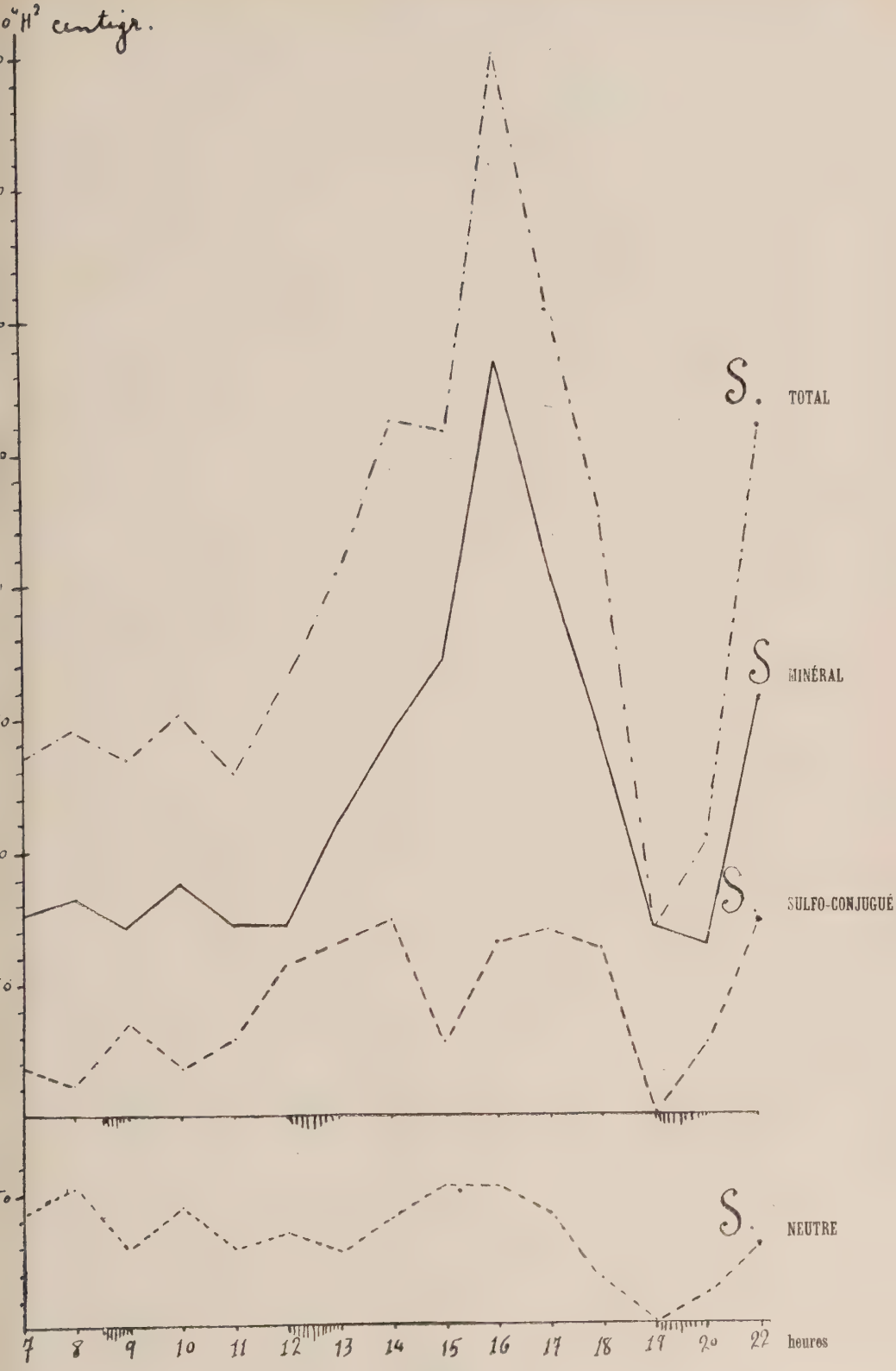

0,4 H² centigr.
S. TOTAL
S MINÉRAL
S. SULFO-CONJUGUÉ
S. NEUTRE
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22
heures

FIGURE 10

Résultat et graphique : (Figure 10).

	Temps	SO^4H^2 minéral	SO^4H^2 conjugué	SO^4H^2 neutre	SO^4H^2 total
1	7 h.	0,76 gr.	0,18 gr.	0,41 gr.	1,35 gr.
2	8 h.	0,82	0,12	0,53	1,47
3	9 h.	0,71	0,35	0,30	1,35
4	10 h.	0,88	0,18	0,46	1,52
5	11 h.	0,71	0,29	0,30	1,30
6	12 h.	0,71	0,59	0,35	1,65
7	13 h.	1,12	0,65	0,29	2,06
8	14 h.	1,47	0,76	0,41	2,64
9	15 h.	1,76	0,29	0,53	2,59
10	16 h.	2,88	0,65	0,53	4,06
11	17 h.	2,06	0,70	0,42	3,18
12	18 h.	1,47	0,64	0,18	2,29
13	19 h.	0,71	0	0	0,71
14	20 h.	0,65	0,29	0,11	1,06
15	22 h.	1,59	0,76	0,29	2,64

Nous pensions faire une troisième série d'essais sur une alimentation particulièrement riche en soufre (choux, lentille, radis, etc...), malheureusement les restrictions alimentaires, et le mauvais ravitaillement en certaines denrées, ne nous a pas permis de mettre notre projet à exécution.

Ces courbes nous paraissent dignes d'intérêt car elles mettent en évidence l'élimination irrégulière des sulfates au cours de la journée : on observe, en effet, après les repas, une importante élimination des sulfates sous les trois formes.

Le soufre minéral diffère légèrement du soufre conjugué, ce dernier paraissant moins sensible à l'effet des repas.

Quant au *soufre neutre,* on voit que son élimination *dépend peu du moment de la mesure,* sauf vers 19 heures où les trois formes présentent une chute importante.

On se rend compte de l'erreur considérable que l'on peut commettre si l'on ne tient pas compte par un mélange soigné, des variations journalières que nous avons observées :

Soufre total en SO^4H^2	. . .	4 à 0,7	en SO^3	3,26 à 0,57
— minéral —	. .	2,9 à 0,7	—	2,37 à 0,57
— conjugué —	. .	0,7 à 0	—	0,57 à 0
— neutre —	. .	0,5 à 0	—	0,41 à 0

Voici par comparaison quelques chiffres tirés d'une *Etude sur la cure à Vichy* (26).

Métabolisme du Soufre en SO^3 :

	Maximum	Moyen	Minimum
Total	3,48	1,40	0,46
Conjugué	0,28	0,12	0,02
Neutre	0,65	0,34	0,02

Nos mesures se placent donc parmi les valeurs fortes. Ceci ne nous étonne pas, les régimes que nous avons indiqués page 57 étant riches en soufre.

Cinquième Partie

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE QUELQUES CAS PATHOLOGIQUES

L'étude du métabolisme du soufre dans les maladies et en particulier dans les troubles de la nutrition, présente un grand intérêt, encore trop négligé, la plupart des transformations de ce corps dans l'organisme se faisant par oxydation.

Son expression pratique ne se trouvait, jusqu'à ces dernières années, que dans l'analyse des urines. Mais, grâce à Loeper et à ses nombreux collaborateurs, on est passé de la méthode urologique à la méthode sérologique. On peut, de cette façon, apprécier plus intimement les échanges soufrés, tout en supprimant le facteur rénal, capable d'influer sur les différentes fractions du soufre.

D'autre part, la découverte du glutathion par G. F. Hopkins n'a fait qu'attirer davantage l'attention sur l'importance du soufre dans l'organisme.

Malgré cela, la question du soufre est loin d'être résolue. Notre méthode de dosage de soufre urinaire peut être un bon instrument pour résoudre les questions du métabolisme normal ou pathologique du soufre. Nous allons exposer les résultats de certaines recherches au cours des différentes affections étudiées par bien des auteurs.

CHAPITRE PREMIER

MÉTABOLISME DU SOUFRE DANS LES MALADIES AIGUËS

1. — *Le soufre dans la Pneumonie :*

La pneumonie représente le type des maladies aiguës fébriles.

Pendant la pneumonie, l'excrétion du soufre dans l'urine est généralement augmentée, et cette hyperthiémie est parallèle à l'hyperthiémie légère. Cette excrétion exagérée est proportionnelle à celle de l'azote (Bénédict, Voirin) (6). Les cas légers montrent une perte moindre en azote comme en soufre, que les cas plus sévères. Dans les cas défavorables, il y aurait une destruction excessive des protéines organiques contenant beaucoup de soufre (Wolf et Lambert).

Comment sont réparties les différentes fractions soufrées ?

a) Le soufre de sulfates :

Il est variable, pour Voirin, de 1,5 gr. à 3,7 gr., mais la moyenne ne diffère pas sensiblement de la normale : 2,45 gr.

Le soufre oxydé total dans la pneumonie est normal ou légèrement diminué.

b) le Soufre des sulfoconjugués :

Voirin l'a trouvé très diminué pendant toute la durée de la fièvre.

Pour Falin, le soufre éthéré varie de 0,076 à 0,10, la moyenne étant de 0,088. Chez les pneumoniques, le maximum excrété étant de 0,05, donc forte diminution.

c) Le soufre neutre a été trouvé par tous les auteurs très élevé. Son augmentation témoigne donc d'une destruction tissulaire assez importante.

2. — *Le soufre dans la fièvre thyphoïde :*

L'excrétion du soufre total est considérablement diminuée. Voirin donne le chiffre moyen de 1,7 gr. par 24 heures.

a) Le soufre des sulfates présente une diminution parallèle.

b) Le soufre éthéré présente par contre, une augmentation notable, qui tiendrait à la résorption des produits de putréfaction intestinale.

c) Le soufre neutre se trouve un peu augmenté. Son rapport pour cent de soufre total atteint en moyenne 22,48 (VOIRIN).

3. — *Le soufre dans les ictères :*

Le soufre dans les ictères a été étudié par LÉPINE ET GUÉRIN, VOIRIN.

Le soufre total et le soufre des sulfates sont le plus souvent diminués, et cette diminution lente et progressive dure pendant la première période de la maladie, ils reviennent ensuite à la normale.

Ceci tiendrait, d'après VOIRIN :

A la petite quantité de nourriture ingérée ;

A l'altération hépatique.

Le soufre neutre est beaucoup plus important à considérer.

LÉPINE l'avait trouvé augmenté. VOIRIN, de même, trouvait dans un cas d'ictère 0,39 gr. de soufre neutre, dont le rapport pour cent de soufre total était de 29,83.

Cette augmentation du soufre neutre dans les urines, trouve l'explication dans le passage dans les urines de l'acide taurocholique.

D'ailleurs LÉPINE avait obtenu expérimentalement par ligature des voies biliaires, une augmentation du soufre neutre urinaire.

4. — *Le soufre dans les néphrites aiguës :*

L'hypothiurie est constante et très marquée dans les néphrites aiguës.

La thiémie est très élevée et paraît proportionnelle aux taux de l'urée sanguine, en s'abaissant dans des proportions notables quant à l'azotémie baisse. Le rapport $\frac{S.N.}{S.T.}$ du soufre neutre au soufre total s'est montré généralement élevé, surtout dans le sang, et en particulier dans la néphrite aiguë toxique.

Ces faits montrent d'une façon qui nous paraît évidente le barrage que peut constituer le rein dans l'excrétion du soufre et la nécessité de doser le soufre sanguin, quand on veut se rendre compte de l'état des oxydations dans les néphrites aiguës.

CHAPITRE II

MÉTABOLISME DU SOUFRE DANS LES MALADIES SUBAIGUËS

1. — *Le soufre dans les cirrhoses :*

Lépine et Flavard ont trouvé une augmentation de soufre neutre dans l'urine, dans la cirrhose atrophique du foie. Le soufre total est considérablement diminué.

L'augmentation du soufre neutre tient à l'élimination plus grande des sels biliaires, et de la taurine en particulier.

Pour Voirin, dans les cirrhoses, les cellules hépatiques, tantôt hypertrophiées éliminent une plus grande quantité de produits biliaires ; tantôt atrophiées, la taurine est éliminée sans être transformée. A l'état normal, le rapport sulfaturique $\frac{S.O.}{S.T.}$ du soufre oxydé au soufre total est de 85 à 90 %. Quand le foie devient insuffisant, le soufre neutre augmente, le soufre oxydé et par conséquent le coefficient sulfaturique baisse jusqu'à 65 % et au-dessous.

Ce défaut d'oxydation du soufre qu'on rencontre dans les cirrhoses est en rapport avec le trouble du métabolisme des acides aminés, et pourrait être considéré comme un indice d'insuffisance protéolytique du foie. Mais en pratique, apprécier le métabolisme des protéines par celui du soufre est un moyen détourné qui ne vaut pas les moyens directs (M. Labbe).

Dans la cirrhose hépatique, le rapport $\frac{N}{S}$ de l'azote au soufre est changé, avec une augmentation de l'excrétion soufrée, dûe à la rétention de l'azote non protéique. Il y a réduction dans l'excrétion du soufre neutre dans cette condition (Halpern, dans Kahn et G.) (7).

2. — *Le soufre dans la tuberculose :*

Il a depuis longtemps préoccupé les biochimistes. Le métabolisme soufré général va de pair avec celui de l'azote ; d'après Benedict, le rapport de l'azote au soufre est de 16,7 à 1.

Le soufre total est diminué, son excrétion est plus basse chez les fébricitants.

Le soufre oxydé (sulfate + sulfoéthers) trouvé également diminué par Voirin, a été noté augmenté par la plupart des auteurs, surtout dans la tuberculose fébrile.

Ainsi Furbringer a trouvé 3,51 gr. de sulfates dans les urines de 24 heures d'un fébricitant.

Stokvis a aussi noté une légère augmentation des sulfoéthers, de même que Happe-Leyler, qui le met sur le compte de la gastro-entérite, complication fréquente dans la tuberculose.

Beaucoup plus importante est la variation du soufre neutre.

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer l'élévation du soufre neutre dans la tuberculose.

Valdes-Lomber a trouvé une augmentation notable du soufre neutre particulièrement dans les formes aiguës de la tuberculose.

Cette augmentation du soufre neutre urinaire indique que chez les tuberculeux, tout le métabolisme des amines-acides est profondément troublé.

Desgrez et Mlle Guende (8) ont étudié le rapport $\frac{SO^3}{N}$ du soufre à l'azote urinaire. Ils ont trouvé un coefficient moyen sensiblement normal de 17,6 (au lieu de 17,2 environ). Dans la tuberculose du premier et deuxième degré, le rapport moyen 18,7 est plus élevé qu'au troisième degré : 15,5. Ils ont conclu que la destruction des protéines soufrées est plus souvent normale, avec cependant tendance à l'épargne.

3. — *Le soufre dans le cancer :*

Le cancer étant une affection amaigrissante et cachectisante, il est naturel de penser qu'il doit se produire, sous son action, des destructions tissulaires exagérées (M. Labbe et Mouzaffer) (9). Il y a donc vraisemblablement une perturbation du métabolisme des matières protéiques. On a cherché à mettre en évidence chez les cancéreux une élimination exagérée d'azote et de soufre. Fr. Muller pense que le cancéreux détruit en proportion exagérée les protéines de ses tissus alors même que sa nourriture pourrait largement compenser ses pertes en azote.

Dans le métabolisme soufré au cours du cancer, le soufre neutre prend une importance particulière. On peut voir que le soufre neutre est très augmenté.

Salkowski et Saxl ont décrit une méthode pour la détermination du soufre neutre, qui serait un appoint précieux pour le diagnostic du cancer. Leur méthode consiste à détacher une position du soufre neutre.

urinaire par l'eau oxygénée et à la déterminer sous forme de sulfate de baryte. Il y a réaction positive quand l'urine contient de 0,10 gr. à 0,18 gr. de sulfate de baryte pour 100 cc. d'urine. Sur 41 cas de corcinome, ces auteurs ont trouvé 30 résultats franchement positifs, 4 faiblements positifs, 1 douteux et 6 négatifs.

Petersen fit une étude critique de cette méthode. Il divisa ces sujets en 3 catégories :

a) Individus non suspects de cancer : sur 26,25 donnent une réaction négative.

b) Malades suspects cliniquement du cancer : sur 20 cas, 13 furent positifs, 2 douteux et 5 négatifs.

c) Cancéreux manifestes : sur 19 cas, 17 furent nettement positifs et 2 négatifs, concernant un ictérique et un cachectique.

Pribram trouve que seulement 60 % des cancéreux donnent une réaction positive. Donc le test de Salomon et Saxl est loin d'être spécifique.

4. — *Le soufre dans les anémies :*

Nous savons la présence constante et générale du soufre dans l'hémoglobine, ainsi que sa constante proportion avec le fer.

On peut facilement concevoir qu'une diminution du taux de l'hémoglobine peut amener une diminution, non seulement du fer, mais aussi du soufre qui nous intéresse. Il y aura donc une véritable carence du soufre constitutif du sang avec, comme conséquence, une perturbation du métabolisme soufré de tout l'organisme et des échanges nutritifs en général.

Le soufre total a peu retenu l'attention des chercheurs. Il a été trouvé en cas d'anémie pernicieuse très diminué par von Morac zewski (10).

Le soufre oxydé a préoccupé les auteurs, surtout en ce qui concerne les sulfo-éthers.

L'excrétion de l'acide sulfurique a été trouvée faible dans l'anémie pernicieuse et proportionnelle à celle de l'azote.

L'élimination des sulfo-éthers est très variable suivant les auteurs.

Bien plus significative est l'étude du soufre neutre. Les processus oxydants sont diminués chez les anémiques, l'insuffisance hépatique y est fréquente et connaissant l'importance de l'excrétion du soufre neutre dans ces cas d'anémie sévère une augmentation des sulfoéthers urinaires.

CHAPITRE III

MÉTABOLISME DU SOUFRE DANS LES MALADIES CHRONIQUES

A. — Le Soufre dans le rhumatisme chronique.

L'intérêt de l'étude du métabolisme du soufre dans le rhumatisme chronique est d'autant plus grand, qu'on connaît depuis longtemps l'emploi du soufre dans la thérapeutique de cette maladie.

Les seules recherches intéressantes sur le rôle du métabolisme du soufre dans le rhumatisme chronique déformant ont été effectuées par Cavadias. Cet auteur est arrivé à la conclusion que cette affection est dûe à un trouble du métabolisme du soufre et des protéines, trouble provoqué par une altération des organes régulateurs de ce métabolisme (foie, thyroïde).

Il s'agirait, pour cet auteur, d'une véritable « déminéralisation » soufrée. Le rhumatisme chronique est, dans certains cas et en partie seulement, une affection par ralentissement de la nutrition sulfurée, qu'un traitement adéquat pourra corriger.

B. — Le Soufre dans d'autres maladies articulaires et osseuses.

1. — *Le soufre dans la goutte :*

La goute est une maladie diathésique, se rapprochant de certains rhumatismes chroniques, et caractérisée par un excès d'acide urique dans le sang, lié à un trouble du métabolisme des substances albuminoïdes, en particulier des nucléo-protéides.

Kahn et Goedridje (7) ont trouvé que l'excrétion du soufre dans la goutte a une marche parallèle à celle de l'azote.

Il doit donc y avoir, au moins au moment des accès, une augmentation de l'excrétion du soufre total dans les urines.

2. — *Soufre et Ostéomalacie :*

En cas d'ostéomalacie, il y a une diminution de la teneur en calcium et en phosphore de l'os malade, tandis qu'il y a augmentation notable du soufre et du magnésium.

3. — *Soufre et Rachitisme :*

Le métabolisme du soufre dans le rachitisme a été spécialement étudié par Schwarz. Ce qui frappe dans ces analyses c'est l'augmentation notable du soufre neutre.

4. — *Le Soufre dans la Néphrite chronique :*

L'étude du soufre urinaire dans la néphrite chronique a donné à Voirin les résultats suivants :

Le soufre total est éliminé à une moyenne de 1,37 gr., donc au-dessous de l'excrétion normale.

Le soufre acide (sulfate + sulfo-éthers) est également diminué, atteignant à peine 1 gramme. Les sulfo-éthers se trouvent dans un rapport normal avec les sulfates.

5. — *Le Soufre dans le Diabète :*

M. et H. Labbe distinguent deux catégories de diabètes :

a) Le diabète sans dénutrition azotée, où il n'y a qu'un trouble du métabolisme hydrocarboné ;

b) Le diabète avec dénutrition azotée.

Le diabète avec dénutrition azotée est la plus grave des maladies, où l'on observe la plus profonde, la plus inéluctable des décompositions organiques (M. Labbe) (9).

L'élimination du soufre étant le plus souvent proportionnelle à celle de l'azote, il faut s'attendre à trouver dans le diabète simple, maladie par ralentissement de la nutrition, une diminution du soufre tant urinaire que sanguin.

6. — *Le Soufre et la Cystinurie :*

La cystinurie ou diabète cystinurique est la forme la mieux connue d'un trouble dû à un déséquilibre du métabolisme du soufre (Loeper).

C'est une maladie en général chronique et parfois familiale.

La cystinurie est caractérisée par l'apparition dans l'urine de cystine en quantité exagérée. L'urine normale contient, d'après Baumann, un centigramme environ de cystine par litre.

Neuberg a montré que la cystine des calculs est le disulfure d'une cystine particulière qui est l'acide α thio β amino propionique, alors que la cystine extraite des protéiques est l'acide α amino β thiopropionique.

On sait, en effet, que la cystine est un produit intermédiaire de la destruction des matières protéiques.

Moreigne considère la cystinurie comme un trouble de l'organisme par ralentissement de la nutrition. Il y a diminution dans l'activité des échanges intra-organiques et insuffisance des oxydations. Ce point de vue paraît confirmer le syndrome urologique suivant, trouvé chez les cystinuriques :

a) Diminution très prononcée du rapport azoturique ;

b) Diminution en valeur absolue du soufre complètement oxydé et diminution aussi par rapport au soufre total alors que la quantité du soufre total éliminée n'est pas augmentée.

La cystinurie paraît imputable non seulement à une altération du fonctionnement hépatique, mais aussi à un trouble général de la nutrition, de la nutrition sulfurée en particulier, et des oxydations.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A la suite des travaux de notre compatriote SAÏF, couronnés par une thèse soutenue en 1940, nous avons entrepris de mettre au point une technique facile et rapide de dosage du soufre urinaire sous ses trois formes : ionisée, sulfo-conjuguée et complexe.

Le délicat problème du dosage a été résolu par les précautions suivantes :

Nous faisons appel à la méthode néphélémétrique par transmission.

La cellule photoélectrique est employée en lumière blanche et fonctionne comme appareil de zéro.

L'appareil de mesure est une burette de Mohr de 100 cc, graduée en dixièmes de centimètres cubes.

L'expression des mesures est graphique et permet une appréciation immédiate sans calculs.

Il n'est donc pas nécessaire de posséder un photocolorimètre ; le montage peut s'improviser si l'on dispose d'une cellule au sélénium à couche d'arrêt, d'un galvanomètre ou d'un millivoltmètre et de résistances de T.S.F. Tout le montage optique peut s'improviser dans une boîte noire.

Pour porter la technique à un deuxième degré de perfection, nous avons abordé le problème de l'élimination journalière par les dosages en 3 séries sur 20 prises d'essais. Les difficultés de l'alimentation et de l'approvisionnement nous ont empêché de poursuivre cette étude qui est à reprendre et à approfondir ; elle donnera certainement des résultats nouveaux.

Enfin, nous aurions voulu appliquer notre méthode à des dosages destinés à suivre l'élimination soufrée de médicaments tels que les hyposulfites, les sulfamides. La nécessité que les événements extérieurs rendent impérieuse d'abréger nos mesures nous ont fait subsituer à ce chapitre un résumé bibliographique de ce que l'on sait sur le soufre urinaire en pathologie.

Nous espérons que les cliniciens et les physiologistes pourront s'intéresser à notre technique et en tirer des documents nouveaux concernant le métabolisme alimentaire normal, médical ou pathologique du soufre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albert Morel. — Précis de technique chimique à l'usage des laboratoires médicaux, p. 176-179. O. Doin et Fils, Editeurs, Paris.
2. Saïf. — Etude expérimentale du dosage des sulfates urinaires (Thèse Pharmacie, Strasbourg, 1940).
3. Cheneveau et Audubert. — Voir « Canals et Hortala ». *Bull. Soc. Chim. Bio*, 1933, T. XV, p. 1536.
4. E. Obermer et Milton. — *Bull. Soc. Chim. Bio.*, T. XIV, p. 1441.
5. Bertrand et Silberstein. — *Bull. Soc. Chim.*, 1936, p. 625.
6. Voirin. — Du soufre urinaire dans les maladies aiguës et chroniques. (Thèse Méd., Nancy, 1895).
7. Kahn et Goodridge. — Sulfur métabolism. (Lea Febiger, 1926).
8. Mesgrez et Mlle Guende. — L'élaboration sulfurée dans la tuberculose (*Congrès International de la Tuberculose*, 1905, p. 295, V. I).
9. Labbe M. et Monzaffer. — L'amino-acidurie et les troubles du métabolisme azoté chez les cancéreux (*Rev. de Méd.*, 1925, p. 321).
10. Morazewski Von. — Stoffwechsel bei Anaemia. Virchow's (*Arch. F. Path. Anat*, 1900, T. 159, p. 221).
11. A. Richer. — Métabolisme du soufre à l'état normal et au cours de quelques maladies aiguës et chroniques. (Thèse Pharmacie, Strasbourg, 1933).
12. Fiessinger. Ch. — De l'élimination des éléments sulfurés par les urines (Thèse Médecine, Nancy, 1879).
13. Robin et Bourningault. — Le soufre dans le foie cancéreux (*Bull. Acad. Méd.*, 1920, p. 178. *Bull. Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, 1920, p. 32).
14. Delbet, Desgrez, Mlle Guende et Caius. — Sur l'élaboration de la matière protéique et quelques coefficients urologiques chez les cancéreux (*Bull. de l'Assoc. Française pour l'étude du cancer*, 1914-18, p. 315).
15. Hirsch R. — Recherches sur l'étiologie cancéreuse et essais de thérapie (*Bull. Acad. Méd.*, 23 Décembre 1930, p. 739).
16. Binet et Malagron. — *C. R. Acad. Sciences*, 1931, T. 192, p. 1415).
17. Robin A. et Maillard L C. — La nutrition sulfurée dans la thérapeutique. Traitement du rhume chronique par le soufre colloïdal. (*Bull. Acad. Méd.*, 1923, p. 447).
18. Camadias. — Les troubles du métabolisme du soufre. Leur rôle dans le rhume chronique déformant (*Annales de Méd.*, 1928, p. 292).

19. Jeanneney. — Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans le traitement du rhume, artic. chronique (*Progrès Méd.*, 1917, p. 134).

20. Oechsner de Coninck. — Sur l'élimination du soufre chez les enfants rachitiques et chez les enfants bien portants (*C. R. Soc. Biol.*, 1898, 5 Mars, p. 264). — Sur l'élimination du soufre dons quelques processus pathologiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1898, 12 Mars).

21. Flurin et Mathieu de Fossey. — Le soufre urinaire (*Paris Méd.*, 17 Octobre 1931).

22. Labbé M. — Le diabète sucré (Masson, 1932).

23. Campanacci et Negri. — Diabète et glutathion (*Giorn. de Clin. Méd.*, 20 Janvier 1931).

24. Achard, Mlle Lévy et Guthmann. — Contribution à l'étude de la glutathionémie à l'état normal et dans divers états pathologiques (*Bull. Académie de Médecine*, 26 Avril 1932, I, p. 566).

25. Lewis H. B. — Sulfur metabolisme (*Physiol. Rev.*, 1925, 4, 394).

26. Desgrez, Rathery et Lescoeur. — *Ann. de l'Inst. Hydrol. et Chim.*, 8, 1937, p. 1.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 7
INTRODUCTION : Intérêt clinique ; Résultats connus ; But du travail 9

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — Méthodes générales de dosage 11
CHAPITRE II. — Méthode néphélémétrique 19
CHAPITRE III. — Travaux de Saïf 21

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — Condition expérimentale à réaliser ; Théorie 23
CHAPITRE II. — Technique des mesures préliminaires 27
CHAPITRE III. — *a*) Soufre minéral ; *b*) Soufre conjugué (technique de préparation et de dosage graphique) ; *c*) Soufre complexe (technique de préparation et de dosage graphique) 37
CHAPITRE IV. — Réalisation des mesures systématiques, échantillonnage, mesures en série, appareils spéciaux 43

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — Influence des constituants normaux de l'urine 47
CHAPITRE II. — Influence des constituants anormaux de l'urine 51

QUATRIÈME PARTIE

Elimination normale du soufre alimentaire ; Expériences 53

CINQUIÈME PARTIE

Etude bibliographique de quelques cas pathologiques 63
CHAPITRE I. — Métabolisme du soufre dans les maladies aiguës 65
CHAPITRE II. — Métabolisme du soufre dans les maladies subaiguës 67
CHAPITRE III. — Métabolisme du soufre dans les maladies chroniques 71
CONCLUSIONS GENERALES 75
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 77

Vu, Clermont-Ferrand, le 17 Mars 1941.

Le Président du Jury,

CHARLES LAPP.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 22 Avril 1941,

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

A. SARTORY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Clermont-Ferrand, le 22 Avril 1941,

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. DANJON.